

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1937

THÈSE

N°

569

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Robert CANTE

né le 21 Août 1910, Les Mazures (Ardennes)

Les Médications du Spasme Vasculaire

Président : M. HARVIER, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1937

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Robert CANTE

né le 21 Août 1910, Les Mazures (Ardennes)

**Les Médications
du Spasme Vasculaire**

Président : M. HARVIER, Professeur

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1937

I. — Professeurs

MM.	
Anatomie	ROUVIERE
Physiologie	Leon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale	ERUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale	(HEVASSU
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	PIFFENEAU
Thérapeutique	HARVIER
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL
Pathologie expérimentale et comparée	LAVASTINE
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER
Clinique médicale	Maur VILLARET
Hygiène et clinique de la première enfance	LOEPER
Clinique des maladies des enfants	CARNOT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Marcel LABBE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	CLERC
Clinique des maladies du système nerveux	LEREBoullet
Clinique des maladies infectieuses	NOBECOURT
Clinique chirurgicale	H. CLAUDE
Clinique ophtalmologique	GOUGEROT
Clinique urologique	GUILLAIN
Clinique d'accouchements	LEMIERRE
Clinique gynécologique	CUNEO
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	GOSSET
Clinique thérapeutique médicale	GREGOIRE
Clinique oto-rhino-laryngologique	LENORMANT
Clinique thérapeutique chirurgicale	TERRIEN
Clinique propédeutique	MARION
Clinique de la Tuberculose	BRINDEAC
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	COUVELAIRE
Clinique cardiologie	JEANNIN
Professeurs sans chaire	MOUQUOT
	OMBREDANNE
	RATHIER
	LEMAITRE
	Pierre DUVAL
	SERGENT
	BEZANCON
	MATHEU
	LAUBRY
	HOVELACQUE
	MULON
	OLIVIER
	VERNE

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.	
AMELINE.....	Pathologie chirurgicale	DE GAUDART	
BARIETY	Pathologie médicale.	D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale
BENARD Henri	Pathologie médicale.	DE GENNES...	Pathologie médicale.
BERNARD Et...	Pathologie médicale.	GAYET	Physiologie
BESANCON (J.)	Hydrologie.	GIROUD	Histologie.
BOULIN	Pathologie médicale.	HAGUENAU ...	Pathologie médicale
BULLIARD	Histologie.	HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie
CATHALA	Pathologie médicale	HAZARD	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale	HUGUENIN ...	Anatomie pathologique
FEY	Pathologie médicale	JOANNON	Hyg. ène.
DOGNON	Physique.	LACOMME	Obstétrique
FUNK-	Urologie.	LANTUEJOUL..	Obstétrique.
BRENTANO		LAROCHE Guy.	Pathologie médicale
GASTINEL	Pathologie chirurgicale.	LELONG	Pathologie médicale
GALLIARD	Parasitologie		
CHEVALLIER .	Bactériologie		



MM.	
LEMAIRE	Pathologie expérimentale
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{re} J) ..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI ..	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX ..	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ..	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUEN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT	
DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale

MM.	
PIEDELIEVRE ..	Médecine légale
PORTES	Obstétrique.
RENARD (L.) ..	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale
TROISIER	Pathologie expérimentale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale

III Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale
BUSQUET	Pharmacologie
CHAILLEY	
BERT	Physiologie
GUENIOT	Obstétrique

MM.	
LARDENNOIS....	Pathologie chirurgicale.
LEROUX	Anatomie pathologique
NEVEU	
LEMAIRE	Parasitologie
PHILIBERT	Bactériologie.
VAUDESCAL.....	Obstétrique.

IV Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale
AUBERTIN	
BRULE	
CHABROL	
CHIRAY	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR	
VALLERY-RADOT ..	
SEZARY	

MM.	
BASSET	} Clinique chirurgicale
BROCQ	
CADENAT	
GATELLIER	
HEITZ-BOYER	
MOURE	
QUENU	
SCHWARTZ	} Clinique obstétricale
VELTER	
ECALLE	
LE LORIER	
LEVY-SOLAL	
METZGER	

V Chargés de cours

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique
PHILIBERT, agrégé. . .	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MON FRÈRE

AUX MIENS

A MES AMIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER

Professeur de Thérapeutique

Médecin de La Pitié

Que nous tenons à remercier tout
particulièrement de l'enseignement
médical qu'il nous a donné et de
l'honneur qu'il a bien voulu nous faire
en acceptant de présider cette thèse.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ANDRÉ LEMAIRE
Médecin des Hôpitaux

Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et qui n'a cessé de nous guider
avec bienveillance, dans sa rédaction,
comme dans tout le cours de
nos études médicales.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD
MONSIEUR LE PROFESSEUR HARTMANN

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ OKINCZYC
MONSIEUR LE DOCTEUR COURCOUX
MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE
MONSIEUR LE DOCTEUR MARQUEZY
MONSIEUR LE PROFESSEUR COUVELAIRE
MONSIEUR LE DOCTEUR MILIAN
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HALPHEN

A MONSIEUR LE DOCTEUR BOPPE

A MONSIEUR LE DOCTEUR FRANÇOIS

LES MÉDICATIONS DU SPASME VASCULAIRE

INTRODUCTION

Depuis très longtemps la notion de spasme vasculaire a été invoquée pour expliquer de nombreux phénomènes pathologiques qui ont tous comme caractéristique d'apparaître subitement, de durer peu et de disparaître aussi rapidement qu'ils étaient apparus. Il n'est pas de branches de la pathologie où l'on n'ait fait jouer un rôle au spasme vasculaire : on l'a invoqué en pathologie nerveuse, pour rendre compte des crises d'épilepsie, de la migraine ; en pathologie cardiaque, pour l'angine de poitrine ; en otologie, en ophtalmologie. C'est à lui qu'on s'adresse pour expliquer les crises vasculaires de PAL, les éclipses cérébrales de DONZELOT, la physiopathologie de la maladie de Raynaud, la claudication intermittente de l'artérite.

Bien que leur rôle soit extrêmement important, il est difficile d'étudier les spasmes vasculaires, de les créer, comme de les observer. Aussi est-il difficile de juger de la valeur d'un médicament puisque, bien souvent, ce n'est que par des moyens indirects que l'existence du spasme peut être contrôlée.

Le spasme vasculaire est une contraction brusque et intense de la paroi vasculaire provoquant une dimi-

nution telle du calibre du vaisseau que le territoire qu'il irrigue est en état d'ischémie. Si l'on veut serrer d'un peu plus près cette définition, on se heurte à un certain nombre de difficultés. Il n'est pas facile de dire si dans tel ou tel cas donné le spasme est étendu à tout un territoire ou s'il intéresse électivement une artère. Au cas même où il semblerait qu'une seule artère soit touchée, il n'est pas possible d'affirmer si la contraction atteint uniformément l'artère dans toute son étendue ou si elle reste localisée en un point précis. En un mot il est difficile d'affirmer quelle est la forme de l'artère spasmée ; est-elle sténosée en un point, a-t-elle un aspect moniliforme ou filiforme ?

Certes, le spasme artériel existe. L'examen du fond d'œil a permis aux ophtalmologistes de saisir sur le vif le spasme des artères rétinienues : artères filiformes avec aspect d'oblitération complète. Certains même ont pu le voir disparaître sous leurs yeux au moment de l'action des médicaments vasodilatateurs. Expérimentalement, on peut voir les artères rétinienues se contracter lors de l'excitation du sympathique cervical (DE WECKER, MORAT et DOYON) - (MAGITOT et BAILLIART). Mais nous sommes là, si l'on peut dire, dans une situation idéale pour saisir le spasme puisqu'il s'agit d'une artère directement visible sans l'intervention d'aucun artifice. Le spasme est également indéniable lorsque le chirurgien, au cours d'une sympathectomie, irrite le sympathique artériel et voit l'artère se rétrécir au point de devenir filiforme dans la zone opérée. Il est aussi bien visible lorsque les physiologistes excitent mécaniquement ou électriquement les artéiioles cérébrales. L'artéiiole se contracte brusquement au point d'irritation, à tel point que son calibre peut parfois diminuer de 60 à 80 % (FLOREY et HOWOS, RISER, MÉRIEL et PLANQUES). Mais en dehors

de ces cas bien précis, on se heurte à de nombreuses difficultés lorsqu'on veut étudier les spasmes vasculaires.

Il n'est que de lire les expérimentations qui ont été faites sur la circulation cérébrale pour se rendre compte de la complexité du problème. Hormis les cas où l'on s'est servi de l'irritation locale, les résultats sont contradictoires. RISER conclut dans son rapport à la XV^e Réunion Neurologique Internationale (1936) : « l'excitation du ganglion cervical supérieur ne détermine jamais de spasme ni même de contraction très appréciable des vaisseaux cérébraux, corticoméningés et rétiniens. Tandis que le spasme des artères périphériques est constant, considérable ». Mais FINESINGER et PUTNAM, POOL, FORBES et NASON trouvent, dans la majorité des cas, une vasoconstriction de 10 à 15 %. Il en est de même lorsqu'on recherche l'action des sympathicomimétiques. TINEL et UNGAR, en préparant l'animal par des injections préalables intraveineuses de tartrate, d'ergotamine ou d'yohimbine, obtiennent, avec l'adrénaline, par voie veineuse, une vasoconstriction franche de 60 à 80 %. Mais RISER et ses collaborateurs, reprenant les mêmes expériences, concluent à l'indifférence des vaisseaux piaux, méningocorticaux à l'adrénaline.

Lorsqu'il s'agit des artères coronaires, la difficulté est aussi grande. Certains expérimentateurs, irritant le sympathique, trouvent une vasodilatation coronaire; d'autres, avec LERICHE, une vasoconstriction. Le rôle de l'adrénaline sur la circulation coronaire est comme pour la circulation cérébrale, diversement interprété.

Dans le domaine de la circulation des membres on n'a bien souvent que des procédés indirects. Les variations du volume de la patte rendent difficilement ap-

préciable le point où se produisent les modifications vasculaires ; sont-elles veineuses, capillaires ou artérielles ?

En clinique les difficultés ne sont pas moindres. Les moyens que nous avons à notre disposition sont, mis à part l'angiographie, des procédés indirects. Ils ne sont d'ailleurs guère applicables qu'à la circulation des membres.

La tension artérielle relève de beaucoup de facteurs et tout d'abord d'un facteur cardiaque. Elle nous donne une pression générale, « d'où l'on ne peut déduire ni le sens, ni l'intensité des réactions vasomotrices locales ». LERICHE, dans son rapport au Congrès de Chirurgie de 1932, rappelle que l'artériographie a montré à DOS SANTOS et à ses collaborateurs que les vitesses et les pressions « ne sont pas les mêmes partout et dans le même moment » dans les artères. « Malgré un ordre général certain, les circulations sont essentiellement locales. » Ce sont ces phénomènes qui ont été étudiés par VILLARET, Justin BESANÇON et CACHERAT, sous le nom d'anisergie circulatoire. Ils nous montrent que la recherche de la tension artérielle n'est pas suffisante pour apprécier exactement l'état d'une circulation. Il suffit d'en donner un exemple frappant. Chez le lapin, au cours d'un choc anaphylactique, comme l'ont montré PASTEUR-VALLERY-RADOT et ses collaborateurs, la chute marquée de la pression artérielle s'accompagne d'une vaso-constriction intense des artères des membres.

L'oscillométrie est une méthode qui a fait ses preuves dans l'exploration des artères des membres, mais qui est également discutable. L'indice oscillométrique, oscillation maximale observée au cours de l'exploration oscillométrique, traduit selon PACHON : « toutes choses étant égales du côté de l'impulsion

cardiaque, la valeur du calibre vasculaire ». Il semblerait donc qu'avec ce moyen on put être fixé sur la circulation exacte d'un membre. Mais l'oscillométrie ne permet d'explorer que les gros troncs artériels et laisse de côté les artérioles. De plus, elle n'affirme pas toujours l'obstacle artériel. La pulsatilité peut être abolie avec une irrigation sensiblement normale. C'est ce qui se passe lorsque le vaisseau est transformé en un tube rigide par l'athérome généralisé ou bien lorsque les collatérales restent perméables. Inversement la pulsatilité peut être conservée alors qu'il existe manifestement des signes d'ischémie. Cette pulsatilité paradoxale, dont PAUPER RAVAUT, avec DOUMER et PATOIR, VOUTERS et DEROUBAIX, LANGERON et DELCOUR, TROISIER, HARVIER et LEMAIRE ont rapporté plusieurs observations, peut s'expliquer de façon différente. Il peut s'agir de gangrène du pied, par exemple, par atteinte de la partie inférieure des tibiales ou des collatérales des orteils. Il peut s'agir, comme l'invoque TROISIER, dans un cas de thromboangéite, d'une irritation du sympathique périartériel, provoquant une élévation de l'indice oscillométrique, « réaction de défense de l'organisme pour faciliter la circulation du sang dans un territoire artériel lésé ». Enfin le fait que l'oscillométrie explore la circulation comparativement à celle du côté sain, expose à des erreurs d'interprétation.

Ainsi donc, si l'oscillométrie permet, avec les réserves que nous venons de voir, d'affirmer l'obstacle artériel, pourra-t-elle nous renseigner sur la nature de cet obstacle ? S'agit-il d'une thrombose ou d'un spasme ? On a donc cherché des moyens de discrimination entre oblitération anatomique et oblitération spasmodique. BABINSKI et HEITZ ont proposé l'épreuve du bain chaud. L'augmentation de l'indice oscillomé-

trique avec recoloration du membre, après l'épreuve, doit théoriquement faire envisager la nature spasmodique de l'oblitération. Mais le bain chaud présente des difficultés techniques. Il faut qu'il soit localisé, donné à une température toujours identique, et il n'est guère applicable lorsque l'oblitération a un siège élevé. On peut se demander, d'autre part, si son action ne se fait pas sentir uniquement sur les artérioles et ne laisse pas les gros troncs indifférents. La clinique se charge d'en donner des exemples. VAQUEZ a rapporté une observation de gangrène avec abolition complète des oscillations ; après l'intervention on constatait, par l'exploration directe des artères, que l'irrigation paraissait suffisante et qu'il n'y avait pas d'obstacle. L'hypothèse d'un spasme pouvait donc être soulevée. Or, l'épreuve du bain chaud avait été négative. TROISIER en a rapporté aussi un cas analogue.

Si l'oscillométrie ne nous donne pas toute satisfaction, l'artériographie pourrait peut-être nous renseigner avec plus de précision sur l'état de la circulation. « Il serait fort tentant de suivre en clinique, sur des artériographies nombreuses, prises à intervalles réguliers, l'évolution d'une affection vasculaire, l'influence d'une préparation thérapeutique nouvelle, d'une intervention » (CONTIADÈS). Malheureusement la méthode a des inconvénients. A la Société de Chirurgie, en janvier et février 1935, plusieurs cas de gangrène massive ont été signalés après artériographie. Il faut, d'autre part, se demander si les images fournies sont constamment en rapport avec un spasme de l'artère. Dans certains cas, l'image de spasme est incontestable, mais il n'en est pas toujours ainsi. Sur 25 observations d'artérites séniles, préséniles, diabétiques, CONTIADÈS et NAULLEAU n'ont pas trouvé des aspects convainquants d'oblitération spasmodique des gros troncs

principaux. Il est aussi difficile de savoir si les images données relèvent d'un spasme pathologique ou d'un spasme provoqué. Il existe, en effet des réactions vasomotrices déclenchées par l'injection du produit (piqûre de l'artère, modification du régime) et par le produit lui-même. Plus l'affection en cause comporte de troubles vasomoteurs, plus on a de chances de provoquer un réflexe vasomoteur en pratiquant l'injection. C'est donc dans les cas où il y aurait le plus d'intérêt à obtenir une artériographie que celle-ci est la plus dange-reuse et la plus sujette à caution.

Par contre, si la clinique, pour le moment, ne peut retirer de la méthode tous les avantages qu'elle com- porte, l'expérimentation possède là un moyen de grande valeur.

Il nous reste un mot à dire de l'exploration de la circulation capillaire par capillaroscopie et par le tonomètre de GAERTNER. Théoriquement elle peut nous renseigner sur l'état de la circulation en amont, mais elle ne fait pas la discrimination entre ce qui appar- tient à la circulation capillaire et au spasme artériel.

Si nous avons rappelé tous ces moyens d'exploration et critiqué leur valeur, c'est pour bien montrer qu'il est difficile de juger exactement l'action des médica- ments antipasmodiques et, par conséquent, d'appré- cier leur valeur. En l'absence de bases scientifiques suffisantes, on s'adresse donc aux médicaments vaso- dilatateurs, qui représentent, par définition, des anti- pasmodiques vasculaires. Nous n'étudierons que les principaux, ceux dont on a pu apprécier l'efficacité par l'expérimentation et l'expérience clinique.

Lorsqu'il s'agit des autres vaisseaux le problème est encore plus complexe. La notion de spasme qui, pen- dant longtemps, est restée uniquement affectée aux artères, est maintenant invoquée par certains pour les

veines et les capillaires. Il y a, à l'heure actuelle, encore trop d'inconnues sur l'existence même de ces spasmes et sur leur rôle en pathologie pour que nous puissions aborder leur thérapeutique. Nous n'aurons donc en vue que les médicaments à action artérielle.

LES DERIVÉS DE LA CHOLINE

Les esters de la choline sont d'introduction récente en thérapeutique. Bien que de nombreux travaux chimiques, pharmacodynamiques, physiologiques, aient été publiés depuis longtemps sur les dérivés de la choline, c'est seulement en 1926 que l'acétylcholine fut introduite en thérapeutique par MM. VILLARET et Justin BESANÇON. Parmi les nombreux esters vagomimétiques de la choline, trois seulement peuvent être employés dans la thérapeutique des spasmes vasculaires. Ce sont l'acétylcholine, la méthylacétylcholine, la bromocholine. Quant à la formylcholine, l'isobutyrilcholine, la carhaminolcholine, elles n'ont pas, quoique possédant des propriétés analogues, d'applications cliniques actuelles.

Acétylcholine

Ses propriétés vasodilatatrices ont été prouvées par de nombreux faits expérimentaux et cliniques.

Tout d'abord *par l'hypotension* qu'elle provoque. HUNT et TAVEAU, dès 1906, avaient montré qu'à la dose de $1/10^6$ de mgr. par kilogramme en injection intraveineuse, l'acétylcholine déterminait, chez le chien, une chute brusque et importante de la tension artérielle. Cependant, dans cette hypotension, *il existe un facteur cardiaque* qu'il est possible d'éliminer pour ne laisser apparaître que l'hypotension par vasodila-

tation. Il suffit de recourir à la voie sous-cutanée. De cette façon on constate une chute moins brusque et plus prolongée de la tension artérielle. Des doses quarante fois supérieures introduites par cette voie n'ont aucune influence cardiaque, mais l'effet hypotenseur reste toujours évident » (VILLARET, Justin BESANÇON, CACHERA).

Le mécanisme de cette vasodilatation a été précisé par DALE et RICHARD. Les vaisseaux sont plus sensibles à l'acétylcholine lorsqu'ils sont privés de leurs innervations vasomotrices. La vasodilatation dépend du tonus des vaisseaux ; lorsque le tonus est relâché après section des nerfs, par exemple, la dilatation est moins prononcée. DALE et RICHARD concluent de ce fait que la vasodilatation est due à l'inhibition du tonus du muscle artériel. D'autres auteurs, en contradiction avec les précédents, l'attribuent à une excitation du parasympathique.

Les expérimentateurs ont précisé le siège de la vasodilatation. C'est une vasodilatation *artériolaire*. Bien qu'elle s'exerce également dans le territoire splanchnique, elle atteint surtout le territoire artériel des membres. A ce propos, signalons que dans l'étude du réflexe de BROWN-SÉQUARD et THOLOZAN, l'acétylcholine transforme la vasoconstriction réflexe en vasodilatation (M. VILLARET), ce qui est important à considérer pour l'utilisation thérapeutique de l'acétylcholine.

Si l'acétylcholine agit particulièrement sur les artérioles des membres, son action est non moins évidente sur les artères rétiniennes, sur les vaisseaux cérébraux (M. VILLARET et ses collaborateurs, M. LOEPER, A. LEMAIRE et PATEL).

Tous ces faits expérimentaux ont été étudiés chez l'homme par M. VILLARET et ses élèves. Ces auteurs

ont de plus insisté sur la dissociation possible entre les modifications tensionnelles et la vasodilatation, celle-ci peut être produite sans qu'il y ait hypotension en utilisant la voie sous-cutanée. Elle peut également survenir au cours de l'hypertension provoquée par l'injection d'adrénaline.

La Méthylacétylcholine

Ce qui la distingue au point de vue pharmacodynamique du corps précédent, c'est son action hypotensive plus importante.

Expérimentalement l'injection intraveineuse chez le chien provoque une hypotension quatre ou cinq fois supérieure en durée à celle de l'acétylcholine. Cette prolongation est encore plus nette lorsqu'on utilise la voie sous-cutanée. 5 mgr. de ce produit provoquent chez un chien de 7 kilos une hypotension persistant 67 minutes après l'injection. Chez l'homme, à la dose de 1 à 3 cgr. par voie sous-cutanée, elle provoque une hypotension de 1 à 2 cm. de Hg apparaissant une heure à une heure et demie (VILLARET, JUSTIN BESANÇON, CACHERA).

Son action sur les artérioles est comparable à celle de l'acétylcholine. Mais à l'inverse de ce qui se passe avec celle-ci, l'hypotension persiste encore après que les artères rétinienne ont repris un calibre normal. Avec l'acétylcholine, au contraire, la durée de la dilatation rétinienne est supérieure à celle de l'hypotension.

Un autre avantage est constitué par son activité par voie digestive. HUNT avait déjà vu cette propriété ; VILLARET et ses élèves l'ont précisée en injectant dans le jéjunum du chien 40 mgr. de méthylacétylcholine.

Ils ont obtenu une chute de TA de 6 cm. de Hg., qui pendant une heure trois quarts est restée au même niveau. Le ralentissement cardiaque a été nul ou peu marqué. Par contre, sa toxicité est plus grande que celle de l'acétylcholine. Si la dose mortelle par voie intraveineuse, chez le chien, paraît être de 0 gr. 01 par kilo, il existe cependant une marge suffisante entre la dose efficace et la dose toxique pour que son utilisation thérapeutique soit possible. Des doses très faibles, en effet, sont actives ; 1/100^e de mgr. par kilo, par voie intraveineuse, chez le chien, provoque une chute de tension de 3 cm. de Hg., celle-ci persistant une minute après l'injection (VILLARET, Justin BESANÇON, CACHERA).

La Bromocholine

Ses effets la rapprochent plus de la méthylacétylcholine que de l'acétylcholine. Elle abaisse fortement la tension artérielle et d'une façon très prolongée. Elle est active par voie buccale, mais la baisse de TA est moins rapide en employant ce mode d'introduction qu'avec la méthylacétylcholine.

Par contre, c'est un corps plus dangereux à manier que les précédents. Son action cardiaque est très intense. Il entraîne, par voie intraveineuse et même par voie jéjunale, chez le chien, des troubles respiratoires mortels lorsque la dose est un peu forte. Avec 1/2 mgr. par kilo, et par voie intraveineuse, il existe déjà de la polypnée ; avec 0.01 mgr. par kilo la mort survient. A condition d'employer de faibles doses et d'utiliser la voie sous-cutanée ou digestive, l'effet cardiaque peut être supprimé.

En conclusion ces trois dérivés de la choline sont

des vasodilatateurs artériels. Le premier, moyennement hypotenseur, n'a aucune action par voie digestive ; les deux derniers, très hypotenseurs, sont actifs par voie buccale. D'une façon générale l'injection sous-cutanée supprime le retentissement cardiaque et prolonge l'action hypotensive et en conséquence la durée de la vasodilatation. La méthylacétylcholine et la bromocholine, en ingestion, possèdent une action vasculaire sans effet cardiaque. La vasodilatation que déterminent ces dérivés choliniques est une vasodilatation artériolaire qui prédomine sur les vaisseaux périphériques.

RENFORCEMENT DE L'ACTION DES DÉRIVÉS CHOLINIQUES

M. LOEPER et A. LEMAIRE, puis VILLARET, Justin BESANÇON et CACHERA ont étudié expérimentalement l'action de l'acétylcholine et de la méthylacétylcholine chez le chien yohimbinisé. Ils ont montré que, dans ces conditions, par voie intraveineuse, 1/3 et 1/2 mgr. d'acétylcholine par kilo d'animal donnait une chute de tension dont la durée passait de cinq à vingt minutes. Ce renforcement de l'action hypotensive s'exerce encore, mais d'une façon moins marquée quand on injecte simultanément acétylcholine et yohimbine. Les mêmes phénomènes se produisent lorsque l'acétylcholine est injectée par voie sous-cutanée. Avec l' α -méthylacétylcholine les résultats sont analogues.

L'association d'yohimbine à la dose de 5 mgr. à 1 cgr. avec l'acétylcholine pourra donc être utilisée lorsqu'on voudra prolonger l'action de cette dernière.

MODES D'INTRODUCTION — POSOLOGIE

On peut utiliser ou la voie digestive ou les injec-

tions sous-cutanées, intramusculaires et intraveineuses.

La voie digestive peut servir seulement pour la méthylacétylcholine et la bromocholine. Cette voie d'introduction semble la meilleure pour celle-ci. Pour l'acétylcholine elle est à rejeter; l'acétylcholine est rapidement détruite et n'a aucune action par voie digestive. La méthylacétylcholine peut être donnée sous forme de pilules kératinisées de 0,05 de bromure de méthylacétylcholine, à raison de 20 à 40 cgr. par jour.

Les injections seront utilisées pour l'acétylcholine et la méthylacétylcholine. Mais il faut bien savoir que s'il s'agit de solution aqueuse, celle-ci doit être préparée extemporainement. Les fabricants ont paré à cet inconvénient en livrant des solutions stables. Les produits étant dissous dans un solvant neutre, tel qu'il ne se produise pas d'hydrolyse ou tout au moins une hydrolyse très lente.

Les injections sous-cutanées et intramusculaires seront réservées à l'acétylcholine et à la méthylacétylcholine.

A. — *Pour l'acétylcholine*, VILLARET et Justin BESANÇON, qui ont pratiqué des milliers d'injections, n'ont jamais, de cette façon, observé d'accidents. Dans la grande majorité des cas, des doses de 0,15 à 0,40 ne provoquent pas de baisse tensionnelle, bien que le pouvoir artériolodilatateur persiste. S'il y a modification tensionnelle avec ces doses, elle est toujours minime et fugace. En outre, il existe, avec ce mode d'introduction, une tolérance considérable : des doses allant jusqu'à 1 gr. par vingt-quatre heures ont pu être injectées sans inconvénients.

C'est à l'heure actuelle le dérivé cholinique le plus employé et qui a le plus de succès à son actif.

B. — Pour la méthylacétylcholine il faut être plus prudent ; les doses oscilleront entre 1 et 3 cgr. VILLARET, Justin BEZANÇON et CACHERA rapportent qu'avec 2 cgr. 5 ils observent une vive rougeur de la face, sans cependant qu'il y ait eu de sensation de battement céphalique, ni de céphalée. Il conviendra donc de tâter la susceptibilité du sujet en commençant par 1/2 ou 1 cgr.

La voie intraveineuse ne peut être envisagée que pour l'acétylcholine. Elle est d'ailleurs peu employée. L'action hypotensive brutale et importante, le retentissement cardiaque, les troubles respiratoires même, provoqués en introduisant l'acétylcholine par voie intraveineuse chez l'animal, ont fait condamner son emploi chez l'homme par la plupart des thérapeutes. Quelques essais ont révélé des incidents : bouffées de chaleur, augmentation du débit respiratoire, chute tensionnelle et, dans certains cas, phénomènes cardiovasculaires alarmants.

INGO GERARDO a montré que l'acétylcholine en injection intraveineuse chez l'homme pouvait donner des modifications de l'électrocardiogramme (modifications du rythme, allongement de l'espace p. r., parfois même bloc total). Cependant, comme l'a signalé Justin BESANÇON, la tolérance de l'homme est plus grande que celle des autres animaux. Plusieurs fois il a injecté des doses de 10 cgr. d'acétylcholine diluée dans 15 mc³ d'eau, sans observer d'accidents. SOMA WEISS a injecté des doses de 5 à 10 cgr. par minute, pendant dix minutes consécutives, sans modification cardiovasculaire appréciable. P. GOVAERTS et VAN DOOREN ont pratiqué, chez six malades, des injections intraveineuses variant de 5 à 50 cgr., représentant 0,7 à 7 mgr. de produit par kilo de sujet. Ils concluent : « A l'inverse de ce que l'on observe chez l'animal, les injections intraveineuses

d'acétylcholine sont en général dépourvues d'effets hypotenseurs chez l'homme. Exceptionnellement cette substance provoque une chute brusque de la pression sanguine chez certains sujets, mais les causes de ces différences d'activité restent encore à étudier.

LOEPER, LEMAIRE et MALLARMÉ ont rapporté six observations où ils utilisent, sans incidents, la voie intraveineuse avec des doses de 1 à 5 cgr. Pourtant, sur ces six malades, quatre présentaient des symptômes de défaillance cardiaque avancée. Il semble donc que, dans l'ensemble, on n'ait pas à redouter, avec la voie intraveineuse, les accidents que faisaient prévoir l'expérimentation.

Cependant la prudence s'impose. Il ne faudra utiliser l'acétylcholine par voie intraveineuse que s'il y a échec des injections sous-cutanées et intramusculaires. On ne pourra y recourir d'emblée qu'en cas d'urgence. Et dans ce cas il faudra tâter la susceptibilité du malade. Utiliser d'abord des doses de 1 cgr. qu'on diluera dans 10 cm³ de sérum physiologique, et augmenter progressivement pour ne pas dépasser 5 cgr.

Une méthode qui, à notre connaissance, n'a pas encore été utilisée avec l'acétylcholine, pourrait rendre des services, cette méthode, dont la thèse de SALLET offre une excellente étude, a permis d'injecter, par voie intraveineuse, chez une femme en état de choc obstétrical, une dose totale d'adrénaline de 3 mgr. 640 en 4 h. 25. Avec ce procédé, en quelque sorte physiologique, on peut injecter, d'une façon lente, des produits particulièrement actifs au rythme même où l'organisme les fabrique.

Au cas où surviendrait, lors d'une injection intraveineuse d'acétylcholine, une chute alarmante de la tension artérielle, on possède, avec l'adrénaline, une arme efficace. L'adrénaline, d'ailleurs, n'empêchera pas l'action vasodilatatrice de s'exercer.

APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

I. — Affections cérébrales

Nous avons vu quelle difficulté il y avait à réaliser expérimentalement le spasme des artères cérébrales et qu'en dehors de l'excitation directe les autres moyens prêtaient à discussion. Cependant il n'est pas douteux que certains états pathologiques ne soient conditionnés par des angiospasmes cérébraux. Les artères cérébrales ont la même structure que les artères des viscères et des membres. Elles possèdent une innervation aussi bien pour les ramifications corticales qu'intracérébrales. Enfin, l'artère centrale de la rétine, branche de l'ophtalmique, est, comme la cérébrale antérieure ou la sylvienne, dérivée de la carotide interne. Elle irrigue un organe, la rétine, qui embryologiquement est une émanation du cerveau antérieur. Aussi, bien que certains auteurs l'aient nié, il semble logique d'admettre que les deux circulations cérébrale et rétinienne aient le même régime. Or, les vaisseaux rétiens sont le siège de spasmes que tous les ophtalmologistes ont constatés.

Certains admettent que les artères cérébrales ont une physiologie différente, une hypoexcitabilité qui leur est propre ou qu'il existe un mécanisme fréno-régulateur particulièrement sensible et capable de maintenir un tonus vasculaire constant. Bien que la preuve n'en soit pas faite, il est vraisemblable qu'un tel mécanisme existe à l'état normal. Mais que se passe-t-il à l'état pathologique ? Nous verrons, en posant chacune des indications des dérivés chroniques, les arguments anatomocliniques qui sont en faveur de l'origine spasmodique des phénomènes constatés.

Les dérivés choliniques agissent sur la circulation cérébrale. Les travaux de VILLARET et de ses collaborateurs l'ont bien mis en évidence. M. LÖPER, A. LEMAIRE et J. PATEL, en étudiant les pressions rachidiennes, ont également montré leur rôle. WOLF, en utilisant la technique de l'observation en cavité close, a vérifié l'action dilatatrice de l'acétylcholine en injection sous-cutanée sur les vaisseaux piémériens. « Cette action est nette, franche et considérable ». RISER, dans son rapport à la Réunion neurologique internationale de 1936, admet aussi cette action vasodilatatrice. Nous avons donc, avec les dérivés de la choline, un moyen d'action de la circulation cérébrale dont nous allons pouvoir poser les indications thérapeutiques.

A) RAMOLLISSEMENT CÉRÉBRAL. — Les travaux de FOIX et de ses élèves ont montré l'importance du spasme vasculaire dans la genèse du ramollissement cérébral. Dans le ramollissement cérébral, mis à part les cas où il y a embolie, il trouve 21,5 % seulement d'oblitération totale. Il existe 25 % d'oblitération subtotale et 53,5 % d'oblitération incomplète. En somme, dit FOIX, on se trouve en présence de sujets qui ont des artères très malades, « mais qui ne sont vraisemblablement pas plus malades le jour de l'ictus que la veille ou l'avant-veille et cependant ils font brutalement une nécrose d'un territoire insuffisamment irrigué ». Il y a donc quelque chose qui vient brusquement compléter l'oblitération incomplète. Sans nier le rôle de l'insuffisance cardiaque ou d'une chute tensionnelle, dans certains cas, le spasme vasculaire doit entrer en ligne de compte.

C'est contre cet élément que la thérapeutique acétylcholinique est efficace. Non seulement l'acétylcholine agira sur le vaisseau spasmé, mais encore sur les

voies collatérales, assurant ainsi une meilleure irrigation de la périphérie du foyer lésionnel. VILLARET et Justin BESANÇON, LORTAT JACOB, LOUYOT ont rapporté des observations probantes. CHAVANY, MEIGNANT, THOMAS ROGER, CRÉMIEUX et ANTONIN, RISER, MÉRIEL et PLANQUES, DE SÈZE ont obtenu également des résultats encourageants. FLIPO, sur 6 malades, a eu trois résultats parfaits, 2 résultats bons et 1 échec. La statistique de SCICLOUNOFF, qui, à notre connaissance est la plus importante parue sur la question, permet bien d'apprécier la valeur de l'acétylcholine dans le traitement du ramollissement cérébral. Cet auteur a soigné 221 cas de ramollissements cérébraux, dont 151 par les méthodes usuelles et 70 par le chlorhydrate d'acétylcholine. La comparaison entre les deux thérapeutiques est frappante. Par le traitement ordinaire il obtient :

— Guérisons : 8 %, et sur ces guérisons un tiers obtenues chez des syphilitiques mis au traitement spécifique.

— Améliorations : 16 %.

— Etats stationnaires : 57 %.

— Décès : 58 %.

Avec l'acétylcholine, il obtient :

— Guérisons : 27 %.

— Améliorations : 27 %.

— Etats stationnaires : 24 %.

— Décès : 22 %.

En somme, comme dit l'auteur : « le traitement par l'acétylcholine pratiqué dans le cas de ramollissement cérébral récent triple les chances de guérison, double celles d'amélioration et diminue de moitié les risques de terminaison fatale.

Pour être efficace, le traitement doit être institué d'urgence ; le tissu cérébral, comme le tissu rétinien,

est un tissu fragile qui supporte mal l'ischémie prolongée. Plus le traitement est précoce, meilleurs sont les résultats ; les observations en font foi. Il ne faut d'ailleurs pas renoncer au traitement tardif. L'action de l'acétylcholine sur les collatérales non thrombosées n'est pas à négliger et le traitement peut encore être efficace quelques temps après l'apparition de l'ictus.

Les doses employées par voie sous-cutanée ou intramusculaire sont variables ; elles atteignent en général 10 à 20 cgr. par jour. Le traitement ne doit être abandonné que lorsque les résultats semblent acquis ; en moyenne il doit être continué pendant trois semaines. Des cures préventives complèteront utilement le résultat obtenu : cure préventive de dix jours par mois pendant le premier trimestre avec des doses faibles (5 à 15 cgr. par jour) ; puis cures semblables espacées de deux ou trois mois dans les périodes qui suivront (SCICLOUNOFF).

La question que l'on doit se poser c'est de savoir s'il y a danger à employer cette thérapeutique vasodilatatrice en cas de ramollissement cérébral. La chute de tension artérielle peut être un élément qui favorise le ramollissement (DE SÈZE). Mais nous avons insisté sur le fait qu'aux doses habituelles par voie sous-cutanée ou intramusculaire l'acétylcholine n'était généralement pas hypotensive, pour ne pas craindre une modification tensionnelle préjudiciable au malade. En ce qui concerne la voie intraveineuse, en prenant les précautions indiquées elle n'est pas à rejeter systématiquement. Au cas où une hypotension pourrait être prévue, on a conseillé de prescrire, en même temps que l'acétylcholine, l'adrénaline, puisque celle-ci n'empêche pas la vasodilatation cholinique de se produire (VILLARET).

Par contre, l'association acétylcholine-yohimbine paraît plus dangereuse. M. LÖEPER, A. LEMAIRE, Justin BESANÇON et DE SÈZE ont montré que l'hypertension secondaire à l'embolie cérébrale expérimentale était en rapport avec une adrénalinosécrétion et, de ce fait, pouvait être supprimée ou inversée par l'yohimbine. Or l'on peut se demander si chez le malade atteint de ramollissement cérébral l'hypertension secondaire serait influencée de la même façon et pourrait être transformée en hypotension dangereuse par l'yohimbine.

Il faut aussi envisager l'erreur de diagnostic toujours possible entre un ramollissement et une hémorragie cérébrale. On pourrait craindre que la vasodilatation provoquée par l'acétylcholine augmentât l'hémorragie. Sans entrer dans les discussions anatomopathologiques et pathogéniques qui ont été soulevées à propos de l'hémorragie cérébrale, nous constatons que des hémorragies cérébrales ont été soignées sans dommage par l'acétylcholine (DE SÈZE, SCICLONOFF).

B) EPILEPSIE. — Bien que la pathogénie en reste controversée, on peut admettre qu'à la base de certaines crises comitiales il existe une anémie encéphalitique par spasmes artériels. De nombreux auteurs se sont ralliés à cette pathogénie (ASTLEY COOPER, BROWN SEQUARD, JABOULAY, TINEL, etc.). Rapidement nous rappellerons quelques arguments qui plaident en sa faveur.

1° *Les constatations des neurochirurgiens.* — WALTER, WILSON, HORSLEY, KENNEDY et HARTWELL, DE MARTEL, CLOVIS VINCENT, BARRÉ, LERICHE, etc., ont pu voir la pâleur du cortex au moment de l'épilepsie. « Tout battement cérébral s'arrête et simultanément le cerveau s'anémie en un instant, les vais-

seaux piemériens se contractent fortement, comme le font les artères du type musculaire dont on excite le sympathique » (LERICHE).

2° *Les constatations des ophtalmologistes.* — KNIES, CANTONET ont vu, en examinant le fond d'œil, des comitiaux, un spasme rétinien au moment de la crise.

3° *Les interventions chirurgicales.* — Si les interventions sur le sympathique n'ont pas toujours donné de résultats concluants, LAUWERS, en pratiquant l'extirpation du corpuscule carotidien, la section du nerf sinusal et la ligature de la carotide externe, a obtenu, sur 25 cas d'épilepsies essentielles, 11 sédations complètes et 9 améliorations.

4° *Enfin certains faits cliniques.* — La coexistence chez les malades d'épilepsie et de phénomènes de doigt mort. Les formes convulsivantes d'intoxication par ergot de seigle, dont on sait la propriété vasoconstrictive. Les épilepsies B.J. qui font parfois partie de la symptomatologie des ramollissements corticaux et que les constatations nécropsiques permettent de rattacher à une vascularite.

Tous ces faits conduisent à utiliser l'acétylcholine dans le traitement de l'épilepsie. Nous allons, en étudiant la plupart des observations parues à ce sujet, en apprécier les résultats.

Les premiers essais furent faits par G. ETIENNE, P. LOUYOT, Mlle CULLÈRE et SIMONIN en 1931 ; ils n'obtinrent pas de résultats encourageants. Sur 7 cas traités ils eurent 5 échecs, mais ils n'employèrent l'acétylcholine qu'à la dose de 5 cgr. par voie sous-cutanée et seulement tous les deux ou trois jours. Peu de temps après cependant, G. ETIENNE, LOUYOT et SIMONIN obtinrent, avec 5 cgr. d'acétylcholine, un arrêt complet de crises d'épilepsie B.J., dont le nombre était de 10 par 24 heures. SOREL, la même année,

obtint, dans un cas d'épilepsie précédant un ramollissement cérébral, une action immédiate avec 15 cgr. d'acétylcholine *pro die*. Les crises sont diminuées de fréquence et d'intensité. Fait important qui démontre que l'action du médicament, sa suppression pendant 24 heures donne lieu à de nouvelles crises aussi nombreuses et aussi intenses qu'auparavant. En 1932, DE GENNES rapporte 6 observations avec 3 résultats très nettement favorables, 1 résultat douteux et 2 échecs. Chez un de ses malades l'état de mal durait depuis huit heures, les crises se succédaient tous les quarts d'heure avec coma hyperthermique. Tous les médicaments employés, bromure, gardénal, n'amènèrent aucune amélioration. Dès l'injection de 20 cgr. d'acétylcholine les accès s'espacent, et deux heures après le malade a repris connaissance. Chez un autre l'état de mal durait depuis 22 heures. Deux injections d'acétylcholine à 10 minutes d'intervalle amènent l'arrêt des crises après la deuxième injection. Chez un troisième les crises étaient subintrantes depuis 12 heures et le malade dans le coma hyperthermique. A 10 minutes d'intervalle on injecte 20 cgr. d'acétylcholine. Les crises s'arrêtent après la deuxième injection. Chez deux malades de PAGNIEZ, PLICHET et DECOURT, les résultats sont non moins favorables. Chez le premier l'état de mal qui durait depuis 2 heures disparaît 1 h. 1/2 après l'injection de 20 cgr. d'acétylcholine. Le second avait eu 17 crises en 6 heures ; celles-ci s'arrêtent 10 minutes après que le malade eut reçu 20 cgr. d'acétylcholine. DINO BOLSI, à la XII^e Réunion neurologique internationale, rapporte 8 cas d'épilepsie grave traités par l'acétylcholine : 3 cas sans résultats appréciables, 5 cas favorablement influencés. Le traitement amena soit une disparition, soit une diminution nette des crises. Ce qui montre

ici aussi l'influence du médicament c'est que les accès reprenaient dès la cessation des injections. Dans toutes les observations qu'il présente l'auteur a conduit le traitement de la même façon : une série de 15 piqûres de 10 cgr. d'acétylcholine, d'abord tous les deux jours, ensuite tous les jours. P. LOUYOT, en 1933, rapporte deux observations favorables. La première concerne un sujet dans le coma ayant eu 6 crises en 9 heures ; l'injection de 10 cgr. d'acétylcholine, après avoir été suivie d'une nouvelle crise, amène leur disparition complète. La seconde est celle d'un état de mal jugulé par 10 cgr. d'acétylcholine. DUBLINEAU et DORÉMIEUX rapportent, en 1933, le cas d'un épileptique de 15 ans qui fut amélioré par l'acétylcholine, mais les auteurs signalent les résultats inconstants de ce traitement. A la même époque J. PICARD, H. EY et G. MARQUET font l'analyse, à la Société Médico-Psychologique, des nombreux cas d'épilepsies qu'ils ont soignés par l'acétylcholine. Sur les crises convulsives ils ont eu des résultats médiocres : 5 résultats favorables sur 14 malades, avec des doses de 10 cgr. *pro die*, 20 jours par mois. Le bromure et le chlorure d'acétylcholine furent tour à tour essayés et il leur a semblé qu'ils avaient la même valeur. Sur les crises subintrantes ils ont obtenu pour 3 malades, 2 succès et 1 échec, malgré des doses de 40 cgr. par jour. Sur l'état d'agitation et les troubles du caractère, les auteurs signalent qu'ils ont obtenu des résultats très favorables ; l'effet étant, dans ces cas, à la fois curatif et préventif.

Dans l'épilepsie traumatique, FRIBOURG BLANC, LASSALE et PASSA ont obtenu des résultats remarquables avec l'acétylcholine. Ils n'apportent que 2 observations, mais elles méritent d'être prises en considération. Il s'agit, dans le premier cas, d'un ancien traumatisé du crâne qui, depuis 40 jours, faisait des

crises d'épilepsie B.J. d'une durée de 2 minutes au rythme de 60 par 24 heures. On injecte 20 cgr. d'acétylcholine le premier jour, 10 cgr. le second, 10 cgr. le troisième. Les crises disparaissent. Des cures d'entretien de 10 injections quotidiennes de 10 cgr., alternant avec un repos de 10 jours, sont instituées. L'amélioration est considérable ; les crises sont devenues très rares et elles n'apparaissent que dans les périodes d'interruption du traitement. Dans le second cas le malade présentait, depuis vingt ans, des crises d'épilepsie généralisée d'abord, puis localisée. Lorsque le traitement fut entrepris, il avait, depuis trois semaines, des crises convulsives limitées à l'hémiface gauche survenant toutes les 3 ou 4 minutes. Il reçoit 10 cgr. d'acétylcholine par jour. Les crises diminuent et disparaissent complètement au 17^e jour du traitement. Trois mois après la cessation du traitement il n'avait pas eu de nouvelles crises.

A côté de ces cas favorables ou médiocres il en est où l'échec semble avoir été total. DEJEAN et HUGUES obtiennent, sur 4 malades, 4 échecs, bien qu'ils aient injecté à chacun 20 cgr. d'acétylcholine par jour pendant 12 jours. LE BLAYE et Mlle HUET, dans deux cas d'état de mal chez des jeunes gens atteints de débilité mentale, n'ont eu aucune sédation, avec 10 cgr. chez le premier et 20 cgr. chez le second.

A la lumière de ces différentes observations on ne peut manquer d'être frappé, dans certains cas, par l'efficacité de l'acétylcholine, alors même que les autres thérapeutiques, gardénal en injection, somnifène, chloral, étaient restées inopérantes. C'est surtout dans les états de mal que cette action semble favorable. ABELY, discutant une des communications rapportées plus haut, n'ayant pas obtenu de résultats favorables sur les crises, signalait que l'acétylcholine agissait sur-

tout pour supprimer la tendance aux états subintrants.

Quelles sont les causes d'échec possibles ? Il semble que les épilepsies des enfants et des adolescents soient moins bien influencées que celles des adultes. A ce propos signalons que la statistique de J. PICARD, EY et MARQUET n'a qu'une valeur relative, puisque les auteurs se sont attachés systématiquement à éliminer les épilepsies symptomatiques d'artériopathie cérébrale, là où justement l'acétylcholine a le plus de chance d'agir.

Dans d'autres cas, c'est une question de dose qui est en jeu. 5 ou 10 cgr. d'acétylcholine par voie sous-cutanée sont de petites doses, et avant de décréter de l'inefficacité du produit il y aurait lieu de passer à des doses supérieures. La tolérance de l'organisme humain pour l'acétylcholine permet de les augmenter largement.

La voie d'introduction est peut-être aussi en cause. Lorsque l'acétylcholine se montre inefficace par voie sous-cutanée ou intramusculaire, il conviendrait de s'adresser, avec la prudence requise, à l'injection intraveineuse. Elle a été très peu utilisée, et pourtant elle semble avoir une influence très nette. DE SÈZE rapporte dans sa thèse l'observation d'un malade qui reçut, par voie intraveineuse, une solution de 10 cgr. d'acétylcholine dans 20 cm³ d'eau. L'arrêt des crises convulsives fut instantané. M. LOEPER, A. LEMAIRE et MALLARMÉ, chez un malade atteint d'une crise épileptique B.J., durant depuis 2 heures, ont obtenu, avec 5 cgr. d'acétylcholine, injectée par voie veineuse, un arrêt brusque de la crise. « L'action fut durable, elle n'entraîna aucun accident ».

S'il y a des échecs dont aucune méthode thérapeutique n'est exempte, il reste néanmoins établi qu'à côté des médicaments classiques de l'épilepsie l'acé-

tylcholine doit prendre place. Elle rend, dans certains cas, des services incontestables.

C) MIGRAINES. — Le rôle du spasme vasculaire dans la pathogénie de la migraine a été invoqué par de nombreux auteurs, tout au moins en ce qui concerne la phase d'invasion. La brusquerie d'apparition des symptômes, la durée des phénomènes oculaires, les signes neurologiques associés (hémiparésies, paraphasies, aphasies, engourdissement de la face ou de la main, dont le caractère principal est d'être passager) sont les principaux arguments cliniques qui plaident en faveur d'un spasme cérébral.

De fait le traitement par l'acétylcholine a donné de bons résultats entre les mains des différents auteurs, principalement dans la migraine ophtalmique. Il convient de l'utiliser tout au début de la crise et l'acétylcholine doit être considérée comme un médicament abortif de la crise migraineuse. Habituellement on emploie des doses de 10 cgr. par voie sous-cutanée ou intramusculaire. DEJEAN a rapporté plusieurs cas de crises de migraine ophtalmique traitées par des injections de 5 ou 10 cgr. d'acétylcholine. Il a obtenu, d'une façon nette et complète, la disparition des symptômes. Celle-ci est survenue dans un temps variant entre 11 et 16 minutes après l'injection.

D) TROUBLES ENCÉPHALITIQUES DES HYPERTENDUS. — Le spasme artériel est à la base des multiples troubles nerveux que l'on rencontre chez les hypertendus. Il permet d'expliquer la genèse de céphalées, d'aphasies, d'hémiplégies ou de monoplégies qui ont toutes pour caractère d'apparaître subitement et de disparaître de même sans laisser aucune trace. Si, par eux-mêmes, ces accidents ne sont pas graves, ils peuvent

être le prélude d'une rupture ou d'une oblitération artérielle.

Ils sont donc justiciables d'un traitement actif et l'acétylcholine est tout à fait indiquée dans ces cas.

C'est à titre non pas d'hypotenseur, puisque nous avons vu que par voie sous-cutanée ou intramusculaire l'acétylcholine aux doses habituelles n'était pas hypotensive, mais à titre d'artériodilatateur qu'elle trouvera ici son utilité. Son efficacité est d'autant plus grande que l'artère est plus spasmée.

El) NEURO-CHIRURGIE. — Dans un rapport présenté par DE MARTEL à la Société de Chirurgie et M. ARNAUD a montré que l'on pouvait retirer certains avantages de l'utilisation de l'acétylcholine en neuro-chirurgie.

L'auteur avait été frappé, lors de ses interventions encéphalitiques, par trois ordres de faits qu'il attribue aux spasmes vasculaires :

1° La reprise de l'hémorragie au niveau du foyer d'intervention qui paraissait exsangue à la fin de l'opération ;

2° Le fait qu'après l'évacuation d'un hématome on ne trouve pas le point qui saigne, alors que l'hémorragie reprend quelque temps après ;

3° L'apparition, après l'intervention, de signes neurologiques discrets (épisodes confusionnels, dysarthriques ou comitiaux).

Il cite deux cas où l'action de l'acétylcholine a été instantanée. Le premier concernait une crise comitiale chez un opéré d'hématome intradural ; le second un épisode confusionnel chez un opéré de méningiome.

L'auteur, considérant que le spasme artériolaire cérébral est un élément important des suites opératoi-

res, fait injecter, le matin de l'opération, 20 cgr. d'acétylcholine. Cette thérapeutique, qui ne doit pas exclure la prudence (position verticale, drainage des espaces céphalorachidiens) lui a paru simplifier beaucoup les suites opératoires.

Par la suite l'auteur a supprimé le médicament dans la période préopératoire, préférant laisser jouer le mécanisme vasomoteur normal et n'intervenir qu'au moment où le spasme vasculaire était nettement constitué. Cette attitude semble plus logique, puisque, comme nous l'avons vu, l'acétylcholine agit plus nettement sur les artères à tonus élevé que sur les artères à tonus normal.

Dans les troubles nerveux qui suivent immédiatement les traumatismes cérébraux il peut être également indiqué de recourir à l'utilisation de l'acétylcholine. M. ARNAUD en a rapporté plusieurs observations. Dans deux cas il s'agissait de crises d'épilepsie survenues quelques jours après l'accident et qui furent jugulées par les injections d'acétylcholine. Dans un autre cas il s'agissait d'un malade qui, après un traumatisme cranien, présentait une narcolepsie très marquée dont la disparition survint en quatre jours sous l'influence de l'acétylcholine.

II. — Affections rétiniennes

Le spasme des artères rétiniennes est connu depuis longtemps. REID l'avait déjà signalé en 1876. On le rencontre au cours de l'hypertension artérielle ; il peut précéder une crise d'épilepsie, un ramollissement cérébral ; on le rencontre dans l'hypertonie sympathique, avec ce qu'il y a d'inconnu dans cette dénomination. Bien souvent le spasme est le signal de début

d'une lésion artérielle (BAILLIART). C'est donc fréquemment un symptôme prémonitoire d'occlusion par thrombose, tout comme la claudication intermittente dans les arthrites des membres.

Ici l'action médicamenteuse est plus facile à juger qu'ailleurs ; certains ophtalmologistes ont pu voir le spasme disparaître sous leurs yeux au moment de l'action des vasodilatateurs.

Le pouvoir artériolodilatateur de l'acétylcholine et de la métylacétylcholine devait les faire utiliser dans le traitement des angiospasmes réiniens. Depuis 1928, à la suite de l'observation de BAILLIART, qui pour la première fois utilisa l'acétylcholine dans un cas d'angiospasme rétinien, son heureuse influence n'a cessé d'être mise en valeur par les ophtalmologistes.

Expérimentalement MM. VILLARET, Justin BESANÇON et Mme SCHIFF WERTHEIMER ont montré l'action dilatatrice de l'acétylcholine sur les artères réiniennes. Cette dilatation est nette, le calibre artériel devient double ou triple du calibre initial. Chez le chien et par voie intraveineuse, à la dose de 1/10^e de milligramme par kilogramme, l'acétylcholine provoque la vasodilatation 5 à 10 secondes après l'injection. Par voie sous-cutanée la dilatation apparaît un peu plus tardivement, mais elle dure plus longtemps. Elle persiste en pleine hypertension adrénalinique. Chez l'homme ces auteurs ont obtenu, sur un total de 25 expériences, 11 dilatations nettes, 5 peu nettes, 9 négatives. Dans un certain nombre de cas les échecs relèvent de doses insuffisantes. A la dose de 20 cgr. en injection intramusculaire ils ont observé la dilatation de l'artère rétinienne de façon régulière.

REDSLOB a étudié l'effet des injections locales d'acétylcholine. En l'injectant dans le vitré du lapin, il a constaté qu'au bout de quelques minutes la papille

devenait rouge et que les vaisseaux rétinien se dilataient. L'action est beaucoup plus longue qu'avec les injections sous-cutanées, elle persiste plusieurs jours. Ce n'est guère que vers le cinquième jour que les artères reprennent leur calibre normal et la papille sa teinte primitive. Chez l'homme, REDSLOB, en utilisant cette voie, n'a provoqué ni irritation du globe, ni altération du vitré, ni douleur. TERSON, dans un cas où les injections sous-cutanées n'amélioreraient pas le champ visuel, a injecté très profondément par la conjonctivite quelques gouttes d'acétylcholine. Contrairement à REDSLOB il détermina une douleur très vive et un chémosis qui dura plusieurs jours. L'amélioration visuelle fut considérable, mais on voit que la méthode n'est pas exempte d'inconvénients.

Les résultats obtenus avec l'acétylcholine dans le traitement des angiospasmes rétinien sont très favorables. Nous renvoyons à la bibliographie où nous signalons de nombreuses observations, dans lesquelles l'heureuse influence de l'acétylcholine est démontrée.

Le traitement doit être institué le plus rapidement possible, comme dans l'ictus. Si l'on peut compter, dans certains cas, sur une guérison spontanée, il est loin d'en être toujours ainsi. Pour peu que l'oblitération soit totale et se prolonge, on risque de voir se constituer des lésions définitives. Les recherches expérimentales, comme les observations cliniques, montrent qu'après 6 ou 8 heures d'une obstruction complète, le retour de la circulation artérielle ne s'accompagne que d'un retour partiel de la vision.

Les doses employées varient entre 10 et 60 cgr. par jour. Il y a intérêt, en l'absence de résultats, de passer immédiatement aux doses supérieures. Les doses de 50 à 60 cgr. seront en général fractionnées dans le courant de la journée.

La voie d'introduction est habituellement sous-cutanée ou intramusculaire. En cas d'urgence la voie intraveineuse pourra être utilisée ; nous ne l'avons pas vue signalée dans les observations que nous avons étudiées. Son action, si l'on se base sur les faits expérimentaux, serait plus rapide, mais plus courte. Comme nous l'avons vu l'injection locale possède une action énergique et prolongée, mais elle semble très peu employée.

Les échecs que l'on constate avec l'acétylcholine peuvent schématiquement relever de trois éventualités.

1° L'application tardive du traitement. C'est le cas dans la première observation de BAILLIART où le traitement fut appliqué quelques jours après l'apparition du spasme. L'acétylcholine amena bien la reprise de la circulation rétinienne, mais trop tardivement pour que la vision puisse être améliorée.

2° Les lésions d'artérite ou de périartérite associées. Lorsque ces lésions sont très importantes l'acétylcholine ne ramènera jamais au niveau de la rétine une bonne irrigation. Y. GALLOIS rapporte le cas d'un asthmatique de 44 ans qui fut pris brusquement, sans signes prémonitoires, d'une cécité de l'œil gauche. A l'examen du fond d'œil on constatait un tableau typique d'obstruction de l'artère centrale de la rétine. Le traitement fut entrepris 14 heures après le début. Bien que le malade eut reçu en plusieurs fois 0,80 d'acétylcholine, la vision resta pratiquement nulle. A l'examen du fond d'œil, trois jours après, on trouvait des vaisseaux visibles dans presque toute leur étendue, avec, par place, des étranglements très nets, et dans la région périmaculaire quelques petites hémorragies.

3° L'erreur de diagnostic. Au lieu d'un spasme il

s'agit d'une oblitération permanente par thrombose ou par embolie. Certains auteurs voient d'ailleurs, dans l'acétylcholine, un moyen de faire la discrimination entre l'oblitération par spasme ou par embolie. Dans l'oblitération par thrombose ou par embolie, l'acétylcholine ne donnerait aucun résultat. Ce n'est pas absolument exact, car il peut exister un élément spasmodique qui complète l'oblitération partielle. Ceci explique les améliorations obtenues avec l'acétylcholine dans les embolies des artères rétinienne.

AMAUROSE QUINIQUE. — Avant de quitter les angiospasmés rétiens, il nous faut parler de l'amaurose quinique. Nous l'avons séparé de la thérapeutique des angiospasmés, parce que le rôle du spasme y est contesté. A la théorie de l'ischémie rétinienne soutenue par HOLDEN, UTHOFFER s'oppose la théorie toxique. La quinine agirait directement sur les cellules ganglionnaires ou sur les bâtonnets. Toutefois les aspects ophtalmoscopiques se rapprochent des images produites par le spasme et les lésions des cellules ganglionnaires pourraient bien être secondaires aux troubles circulatoires. Les résultats obtenus avec l'acétylcholine sont un argument de plus en faveur des troubles vasculaires,

BOLLACK et AUTIER ont obtenu, après 16 injections de 0,10 d'acétylcholine, un agrandissement du champ visuel évalué à neuf fois le champ visuel constaté avant le traitement. WORMS et PINELLI, dans un cas où il y avait réduction excentrique très marquée du champ visuel des deux côtés, obtiennent, au bout de 8 injections, un champ visuel à peu près normal d'un côté et une amélioration du champ visuel opposé. HARTMANN rapport le cas d'une intoxication quinique où le champ visuel était limité à la seule vision centrale des

deux côtés. Au bout de quatre jours de traitement le champ visuel est pratiquement normal ; 22 jours après le fond d'œil est redevenu normal. Dans une autre observation publiée par le même auteur le champ visuel était limité à une petite portion centrale, la vision maculaire inférieure à $1/20^{\circ}$. Sous l'influence de l'acétylcholine la vision maculaire atteint $10/10^{\text{es}}$; le champ visuel s'étend mais ne progresse plus au quatorzième jour du traitement.

AMAUROSE SATURNINE. — Nous n'avons pas trouvé d'observation d'amaurose saturnine traitée par l'acétylcholine, mais celle-ci serait justiciable de ce produit.

AMAUROSE BARBITURIQUE. — De nombreuses et récentes publications ont signalé, au cours des intoxications barbituriques aiguës, la fréquence des troubles oculaires. Comme pour l'intoxication quinique, deux théories s'affrontent : théorie toxique ou théorie de l'ischémie rétinienne par spasme vasculaire. ZWILLINGER et TROTOT ont rapporté, il y a quelques mois, six observations d'amaurose barbiturique où ils ont mis en évidence l'heureuse influence de l'acétylcholine. L'intoxication barbiturique était soignée par la strichnine, les troubles oculaires par l'acétylcholine. Les malades recevaient en moyenne 40 cgr. d'acétylcholine par jour. Mis à part une malade qui succomba dans le coma, les autres virent leurs troubles oculaires diminuer, puis guérir sous l'influence de cette thérapeutique vasodilatatrice.

III. — Spasmes vasculaires de l'oreille

Affirmer l'existence de spasmes en otologie est une chose difficile. Si l'on peut affirmer que le spasme est

en cause dans certains troubles comparables à ceux de la maladie de RAYNAUD au niveau du pavillon de l'oreille, il n'en est plus de même lorsqu'il s'agit de l'oreille interne ; l'oreille interne réagit en effet cliniquement de la même manière à des lésions bien différentes. Et pourtant l'artère auditive interne qui irrigue le vestibule et la cochlée est susceptible de se spasmer. PORTMANN apporte, au Congrès d'O.N.O. de 1928 un certain nombre de conclusions qui sont en faveur de l'existence du spasme. « L'action sur le sympathique péricarotidien, dit-il, a pour résultat l'apparition de phénomènes vasomoteurs au niveau des différentes parties de l'oreille ; vasoconstriction et ischémie s'il y a excitation, vasodilatation et hyperhémie s'il y a section ». Les expérimentateurs ont montré que l'adrénaline en injection sous-cutanée provoque de l'hyperexcitabilité labyrinthique ; le nitrite d'amyle une hypoexcitabilité marquée.

En clinique il est difficile de reconnaître le spasme vasculaire ; on lui attribue, avec LERMOYEZ, le syndrome qu'il a appelé d'une expression si imagée : « le vertige qui fait entendre ». Mais il est vraisemblable que le spasme est à la base de nombreux accidents survenant chez des artérioscléreux et chez des hypertendus : vertiges, surdité ou vertiges et surdité associés. A l'heure actuelle il n'est pas possible d'en apporter la preuve. Le terrain, l'évolution brusque des symptômes, leur association avec des angiospasmes périphériques, leur répétition sont des éléments de probabilité.

C'est dans ce cas qu'on sera amené à utiliser l'acétylcholine. BENECH qui, en 1930, a fait une étude de l'emploi de ce produit en otologie a obtenu : sur 18 cas de bourdonnements d'oreilles, 6 améliorations et 6 échecs ; sur 19 cas de surdité, 9 améliorations ; sur

6 cas de vertige, 2 bons résultats seulement. L'auteur conclut : « que l'acétylcholine avait une influence très favorable dans un grand nombre de syndromes auriculaires et méritait d'entrer dans la pratique otologique quotidienne, sans qu'on puisse *a priori* décider des cas favorables ». Il a utilisé toutes les voies d'introduction et plus particulièrement la voie intraveineuse. La voie d'élection semble être cependant la voie sous-cutanée. La dose maxima est de 0,10. La durée du traitement, les périodes de repos sont très variables selon les cas.

IV. — Spasmes des membres

On les trouve dans deux ordres d'affection : les artérites, quelle que soit leur étiologie, et la maladie de RAYNAUD.

A. — ARTÉRITES. — On sait la part qu'a le spasme dans la genèse de nombreux troubles constatés au cours de l'évolution des artérites : phénomènes douloureux, claudication intermittente, obstruction incomplète aboutissant subitement à la gangrène. Contre tous ces troubles l'acétylcholine constitue un médicament efficace. Elle trouve ses indications dans la thromboangéite oblitérante, dans les artérites préséniles, séniles, dans les artérites diabétiques et syphilitiques. Il ne faut pas perdre de vue que dans ces affections l'acétylcholine ne constitue qu'une médication symptomatique et que, lorsque la chose sera possible, un traitement étiologique devra lui être associé.

En général on utilise de fortes doses, 60 à 40 cgr. par jour pendant une dizaine de jours, avec des cures

prolongées d'entretien. L'amélioration des douleurs peut être obtenue. VILLARET, Justin BESANÇON, HEITZ l'ont constaté plusieurs fois. La claudication intermittente s'atténue dans les heures qui suivent l'injection. SOLER et CARULLA SPANGENBERG et MUNIST ont même signalé la cicatrisation de certaines gangrènes peu étendues quand elles étaient prises au début. Même si l'on est amené à intervenir chirurgicalement, l'acétylcholine permettra de limiter les dégâts et d'intervenir d'une façon plus économique. Elle pourra être aussi utilisée dans le traitement post-opératoire. Les injections d'acétylcholine quotidiennes pourront entretenir dans les lambeaux d'amputation une vasodilatation qui facilitera la cicatrisation par première intention.

Cependant l'action de l'acétylcholine sur les artérites des membres n'est pas constante. Bien qu'on ait signalé parfois, une demi-heure après l'injection, la réapparition des oscillations, le fait est loin d'être constant. On le comprendra facilement puisque l'acétylcholine agit surtout sur l'artériole. Si la sténose siège sur un gros tronc son action sera également peu efficace et l'acétylcholine ne pourra agir que sur les voies collatérales et déterminer une simple augmentation de la chaleur locale. On a proposé de renforcer l'action de l'acétylcholine en l'associant aux ondes courtes. PORTOCALIS et FLORA ont rapporté, en janvier 1936, à la Société Médicale des Hôpitaux, deux cas où cette association fut très efficace : ils obtinrent une guérison fonctionnelle et objective complète dans une artérite oblitérante très prononcée et une amélioration marquée d'une claudication intermittente. Les auteurs insistent sur le fait que chaque thérapeutique prise isolément n'avait rien donné et que seule l'association onde courte-acétylcholine produisit ces résultats.

Avant de quitter le chapitre des artérites, signalons qu'au cours des embolies artérielles des membres il se surajoute fréquemment un élément spasmodique contre lequel l'acétylcholine trouvera son emploi.

B. — MALADIE DE RAYNAUD. — Le rôle du spasme vasculaire est incontestable dans cette affection. VIL-LARET et ses élèves ont étudié récemment le mécanisme des troubles de cette affection. Ils ont montré, par des épreuves pharmacodynamiques, que la phase de syncope blanche relevait d'un spasme artériolaire et que la phase de cyanose était due à une vasodilatation capillaire réflexe.

Que ce spasme soit primitif ou secondaire à des lésions d'endartérite artériolaire, le fait important est qu'il siège sur les artérioles. L'acétylcholine étant un médicament artériolaire constitue le traitement de choix de cette affection.

Dans les cas favorables, on constate, un quart d'heure après l'injection sous-cutanée d'acétylcholine, l'apparition de plaques rosées dans les zones violacées. Puis peu à peu la coloration rosée s'étend et les téguments reprennent une teinte normale. En même temps il y a sédation des douleurs. Les troubles trophiques eux-mêmes sont améliorés et leur résistance à la thérapeutique vient surtout de l'infection secondaire associée peut-être aussi de l'importance de l'endartérite.

Les doses employées sont de 10 à 20 cgr. par voie sous-cutanée ; on les répétera chaque jour jusqu'à disparition des troubles trophiques. Selon l'évolution de l'affection les doses seront ensuite plus ou moins espacées. Il arrive que l'acétylcholine par voie sous-cutanée, efficace au début, n'a plus d'influence, malgré l'augmentation des doses. C'est alors qu'on pourra recourir à l'injection intraveineuse. LOEPER, LEMAIRE

et MALLARMÉ rapportent une observation qui leur a été communiquée par M. le Professeur CARNOT et qui est tout à fait instructive. Ce malade était soigné depuis longtemps par l'acétylcholine, et malgré des doses de 0,60 à 1 gr. par voie sous-cutanée, celle-ci, efficace au début, n'avait plus beaucoup d'action. 1 cgr. d'acétylcholine par voie intraveineuse fait disparaître immédiatement les crises pour trois ou quatre jours. « A chaque reprise des crises l'acétylcholine montre une activité aussi forte et aussi durable ».

La méthylacétylcholine donne une élévation de la température cutanée remarquable dans la maladie de RAYNAUD (GOLDSMITH et A. GRACE). Avec des doses qui oscillent de 5 cgr. à 1 gr. 5 par voie buccale, ces auteurs ont pu voir, 15 minutes après l'absorption, une augmentation de la température locale ; elle atteignait plus de 6° une heure après et persistait environ 2 h. 1/2. Ils n'ont pas eu de modifications cardiaques ni tensionnelles.

V. — Angine de poitrine

Nous reviendrons avec plus de détails, lors de l'étude des nitrites, sur le rôle du spasme vasculaire dans l'angor pectoris. Ce sont les médicaments de choix de cette affection, mais l'acétylcholine a quelques bons résultats à son actif.

L'action de l'acétylcholine sur le débit coronaire a été constatée expérimentalement. FRED M. SMITH, C. H. MILLER et V.C. GRABER ont montré que l'acétylcholine à la concentration de 1 p. 100.000 et 1 p. 200.000 a sur le cœur du lapin une action comparable à celle de l'excitation du vague. En même temps il y a une accélération du débit coronaire que l'introduction

d'atropine dans le perfusé empêche ou élimine. B. NARAYNA a montré qu'à faible dose l'acétylcholine ne modifiait pas le débit coronaire d'une façon nette, mais qu'à dose plus élevée elle déterminait une dilatation coronaire lente et progressive. Cliniquement l'acétylcholine a amené la sédation de quelques crises d'angor. Ed. DOUMER a rapporté l'observation d'un jeune homme syphilitique, chez qui les crises d'angor devinrent paroxystiques lors d'un traitement spécifique. L'acétylcholine injectée au moment de la crise, atténue les phénomènes. Continué au rythme de deux injections par jour pendant quelque temps, elle fit cesser l'état de mal angoissant et permit de reprendre le traitement antisiphilitique. MAURIAC et BROUSTET ont amélioré considérablement les phénomènes paroxystiques d'un de leurs malades en associant l'acétylcholine au traitement antisiphilitique.

L'acétylcholine ne semble pas, si on l'utilise par voie sous-cutanée, devoir être le médicament d'urgence de l'angine de poitrine, mais elle pourra être utilement employée comme préventif. Par voie intraveineuse elle fut utilisée par LÖPER, LEMAIRE et MALLARMÉ. Dans un premier cas ils injectèrent 1 cgr. pendant dix jours, avec deux fois un arrêt d'un jour : ils n'obtinrent pas d'amélioration très nette. Le second cas concerne une crise d'angor où la trace électrocardiographique montrait une inversion de P et un décalage de la ligne isoélectrique dans l'intervalle ST. Sous le contrôle de l'électrocardiogramme, 1 cgr. d'acétylcholine fut injecté. « En fin d'injection... le décalage ST s'atténue et disparaît même pendant quelques battements cardiaques. P redevient positif. » L'amélioration a été transitoire, mais il est intéressant de constater que l'acétylcholine a eu une influence sur le tracé électro-

caridographique qui traduisait un trouble d'irrigation myocardique.

VI. — Colique de plomb et crise gastrique du tabès

COLIQUE DE PLOMB. — LAIGNEL-LAVASTINE et FOUQUET ont soigné un malade atteint de colique de plomb par des injections d'acétylcholine. Chaque fois qu'on pratiquait l'injection de 10 cgr. d'acétylcholine le malade ressentait un soulagement très net ; une crise particulièrement violente fut jugulée en 40 minutes par 10 cgr. d'acétylcholine. VILLARET, Justin BESANÇON recommandent des doses élevées pour obtenir un résultat et ils n'hésitent pas à renouveler des doses de 20 cgr., deux ou trois fois, à 10 minutes d'intervalle. Cette action de l'acétylcholine sur la colique de plomb serait un argument en faveur de sa nature vasculaire. Les observations sont trop peu nombreuses pour se faire une opinion précise.

A la théorie du spasme vasculaire certains opposent la théorie nerveuse : il s'agirait de lésions primitives du plexus solaire ; d'autres la théorie intestinale, douleur et hypertension seraient liées à une contracture de la muqueuse intestinale.

CRISE GASTRIQUE DU TABÈS. — Il en est de même pour la crise gastrique du tabès. Certains auteurs ont obtenu une amélioration avec l'acétylcholine. GUTMANN en a rapporté un cas ; avec deux injections de 5 cgr. d'acétylcholine, douleurs et vomissements disparurent en un quart d'heure. C'est peut-être un argument en faveur du spasme vasculaire, mais ici aussi

on ne peut conclure. PAL, qui avait soutenu l'origine hypertensive de la crise gastrique y avait renoncé ultérieurement et HEITZ et NORRERO ont montré que l'hypertension, argument en faveur de l'origine vasculaire, y était bien inconstante.

LES NITRITES

A l'inverse de l'acétylcholine, les nitrites sont depuis longtemps employées en thérapeutique et leurs indications étaient déjà posées avant que les physiologistes n'aient précisé le mécanisme exact de leur action. Parmi les plus employées se trouvent : le nitrite d'amyle, la trinitrine, le tétranitrate d'érythrol, le nitrite sodique et le nitrite d'éthyle.

I. — Nitrite d'Amyle

C'est en 1844 qu'il fut découvert et 1859 que GUTHRIE en inhalant involontairement du nitrite d'amyle s'aperçut de quelques unes de ses propriétés. Quelques temps après RICHARDSON reprit l'étude physiologique de cette substance. C'est tout d'abord dans les pays de langue anglaise que le nitrite d'amyle fut introduit en thérapeutique. GAMGÉE, LAUDER BRUNTON l'utilisèrent dans l'angine de poitrine. En France ce n'est guère que vers 1873 que les essais cliniques commencèrent. En 1874, VEYRIÈRES qui rapporte dans sa thèse quelques observations étrangères, conclut : « en thérapeutique, rien ne se fait sans le contrôle de l'expérience et le nitrite d'amyle est encore trop jeune pour avoir fait ses preuves ». Il n'en est plus de même aujourd'hui : le nitrite d'amyle a fait ses preuves.

Liquide jaunâtre très volatil, le nitrite d'amyle est un vasodilatateur puissant. Dès l'inhalation, il se pro-

duit une rougeur intense de la face, du cou et de la partie supérieure du tronc. La conséquence de cette vasodilatation est une chute de pression artérielle. Elle débute vers la septième ou huitième seconde, elle a son minimum vers la quinzième minute. Les inhalations fortes permettent d'avoir des abaissements tensionnels pouvant aller jusqu'à 7 cm. de mercure. C'est dans ces cas d'inhalations de fortes doses (8 à 10 gouttes) que VAQUEZ a signalé une phase d'ascension réactionnelle, à vrai dire peu marquée et difficile à saisir, mais qu'il faut connaître lors de l'emploi thérapeutique du nitrite d'amyle. Récemment GAUCHER, LEQUIME et VAN BOGAERT ont confirmé ces observations classiques en mesurant directement dans l'artère de sujets soumis aux inhalations les variations de pression. Ils ont constaté chez les sujets absolument normaux comme chez les malades atteints d'angine de poitrine et d'hypertension une chute tensionnelle très nette. Celle-ci survient après un léger retard, pendant lequel la pression artérielle semble s'élever légèrement. La chute tensionnelle persiste quelques secondes. Ils n'ont pas enregistré d'hypertension réactionnelle, mais ils n'ont pas dépassé la dose de 4 gouttes de nitrite d'amyle. La mesure de la pression artérielle au pli du coude, par la méthode auscultatoire, a donné les mêmes résultats.

La chute de la pression a pour conséquence, une accélération du pouls (VAQUEZ). Elle n'est pas comme certains auteurs l'ont soutenu, provoquée par l'action directe du nitrite d'amyle sur le myocarde. PLUMIER a bien montré qu'aux doses modérées sur le cœur isolé du chien, le nitrite d'amyle ne modifiait pas le rythme des contractions cardiaques.

On a discuté pour savoir quel était le mécanisme de cette vasodilatation. Pour certains auteurs le nitrite d'amyle a une action directe sur les centres vasomo-

teurs, pour d'autres il agit directement sur les vaisseaux. Les recherches de MAYER et FRIEDRICH, de CASH et DUNSTAN, de DOSSIN, tendent à prouver que l'effet vasodilatateur du nitrite d'amyle ne peut être attribué à une action sur les centres nerveux. Il est des arguments importants en faveur de l'action directe. Le fait que la dilatation puisse être obtenue sur des viscères éternés, qu'elle puisse apparaître sur des viscères exportés et maintenus en survie dès que l'on met un peu de nitrite d'amyle dans le liquide de perfusion, est assez démonstratif. A. TOURNADE, J. MALMÉJAC et ROCHISANI étudiant l'action du nitrite d'amyle sur le volume du rein, concluent que son action périphérique est nettement vasodilatatrice et que son action centrale est vasoconstrictive.

La vasodilatation provoquée par le nitrite d'amyle paraît se localiser de préférence sur certains territoires.

Les vaisseaux de la tête et du cou semblent les plus sensibles à l'action de ce produit. François FRANCK a montré que les vaisseaux cérébraux n'échappaient pas à la vasodilatation. Utilisant la photographie instantanée et la chrenophotographie au magnésium à déflagration lente, il a constaté que le nitrite d'amyle en inhalations à la dose de une à deux gouttes, provoquait sur le cerveau du chien: « une vasodilatation progressive considérable, commençant 20 à 40 secondes en une minute et demie ou deux minutes, et durant encore cinq à dix minutes après son début ». WOLF utilisant la méthode du hublot a noté aussi cette vasodilatation. M. LOEPER, A. LEMAIRE et J. PATEL ont montré le retentissement qu'avaient l'injection intraveineuse et l'inhalation de nitrite d'amyle sur la circulation cérébrale du chien: élévation de la pression rachidienne avec élévation de la pression veineuse et baisse de la

tension carotidienne. Effets identiques à ceux qu'ils obtiennent avec l'acétylcholine.

La vasodilatation atteint aussi les vaisseaux rétiens. Après inhalations de nitrite d'amyle, on peut voir chez l'homme une coloration rouge sombre de la papille avec dilatation des capillaires et des petits vaisseaux, alors que les gros troncs sont peu modifiés (VAQUEZ).

Les vaisseaux coronaires sont aussi dilatés par le nitrite d'amyle et c'est de ce fait que découle son application thérapeutique la plus importante. François FRANCK utilisant la même méthode que pour les vaisseaux cérébraux a constaté d'une façon aussi nette la vasodilatation des artères coronaires. MARCOU a démontré récemment l'action vasodilatatrice des nitrites sur les coronaires du chien.

Les vaisseaux mésentériques (François FRANCK), les vaisseaux rénaux (TOURNADE, MALMÉJAC et ROCCHIZANI) sont également sensibles à l'action du nitrite d'amyle.

Par contre l'action qu'il présente sur les vaisseaux des extrémités des membres semble peu marquée.

II. — Trinitrine

La Trinitrine ou Nitroglycérol est d'un emploi aussi ancien que le nitrite d'amyle ; dès 1858 FIELD l'avait déjà recommandée dans certaines névralgies et dans l'épilepsie.

La vasodilatation qu'elle provoque se distingue par certains points de celle qu'on obtient avec le nitrite d'amyle. Elle est moins intense, environ moitié moindre, si l'on se reporte au schéma de BRADBURY et MARSHALL. Elle survient moins rapidement : elle débute

quelquefois au bout de quelques secondes, plus souvent après quelques minutes. Elle est plus prolongée. La trinitrine maintient son action pendant un temps qui oscille entre une demi-heure et une heure et demie (HUCHARD). Malheureusement si cette action vasodilatatrice est prolongée, elle atteint en quelques minutes son maximum et diminue ensuite progressivement.

La tension artérielle est modifiée d'une façon beaucoup moins nette qu'avec le nitrite d'amyle et il arrive que la pression maxima ne subisse aucun changement appréciable. Il y a souvent lieu d'être surpris de voir agir la trinitrine sur les phénomènes fonctionnels, alors que les tracés ne semblent montrer aucune modification objective (VAQUEZ). Nous avons déjà vu le même phénomène avec l'acétylcholine. Les modifications tensionnelles ne suivent que d'assez loin les modifications du calibre vasculaire, d'autant plus que celles-ci peuvent rester limitées à un territoire bien déterminé.

Signalons en passant qu'il existe vis-à-vis de la trinitrine des sujets particulièrement sensibles et qu'à de faibles doses elle peut donner lieu à des sensations de battements céphaliques, de constriction frontale très pénibles pour le malade.

III. — Tétranitrate d'Erythrol

Il fut très employé par HUCHARD dont les observations confirment celles de BRADBURY.

Son action est d'apparition plus tardive. Elle se fait sentir un quart d'heure à une demi-heure après l'absorption. Elle peut durer trois ou quatre heures. La vasodilatation obtenue est moindre semble-t-il avec ce dérivé qu'avec les deux précédents. La baisse de la

tension artérielle n'apparaît pas brusquement. Elle se fait d'une façon graduelle et reste pendant longtemps au même niveau.

Ici aussi, il faut signaler la sensibilité particulière de certains sujets. Les sensations de battements céphaliques, de constriction de la gorge, particulières à tous les nitrites, mais plus marquées avec celui-ci, en limitent l'emploi. De plus, d'après certains auteurs les résultats qu'il donne sont très infidèles.

IV. — Le Nitrite de Soude

Dès 1869, LAUDER BRUNTON avait signalé les propriétés hypotensives de ce corps. La vasodilatation qu'il provoque est moins intense que celle de la trinitrine et d'apparition un peu plus tardive (15 à 20 minutes après absorption). Par contre, son action est plus durable. En somme, il agit plus lentement et plus longtemps que la trinitrine, plus vite et moins longtemps que le tétranitrate d'érythrol.

KENNETH I MELVILLE a démontré il y a quelques années son action sur la circulation coronaire. Il inverse ou inhibe la constriction coronaire déterminée par l'extrait pituitaire sur le cœur isolé et perfusé.

Aux doses importantes, le nitrite de soude possède une action dangereuse sur les hématies, mais elle ne doit pas entrer en ligne de compte, lorsqu'on l'utilise aux doses thérapeutiques.

V. — Le Nitrite d'Ethyle

Il est employé en général, sous la forme d'esprit de nitre dulcifié qui est un mélange alcoolique d'éther

nitreux, d'éther formique et d'éther acétique. Ce n'est pas un médicament à action rapide, mais on a conseillé de l'utiliser d'une façon continue pour obtenir une action sédative vasculaire.

Tels sont les différents corps de la famille des nitrites dont on pourra se servir dans le traitement des spasmes vasculaires. On peut schématiquement, selon la rapidité de leurs effets les classer ainsi: nitrite d'amyle, trinitrine, nitrite de soude tétranitrate d'érythrol. (BRADBURY et MARSHALL). D'une façon générale on peut dire que plus leur effet vasodilatateur est intense plus la durée de leur action est courte.

MODE D'INTRODUCTION ET POSOLOGIE

Le nitrite d'amyle sera utilisé en inhalations. La voie digestive à laquelle ont eu recours certains auteurs (LEECH), n'est pas exempte d'inconvénients (vomissements) et le nitrite d'amyle possède avec ce mode d'introduction une action des plus infidèles. Elle n'est plus employée à l'heure actuelle. Les doses courantes en inhalations sont de 3 à 5 gouttes. La baisse tensionnelle obtenue ne se modifie pas lorsqu'on reprend immédiatement l'inhalation avec une dose plus faible. Il faut selon VAQUEZ pour que l'effet se reproduise « qu'il y ait une sorte de surprise de l'organisme rompent d'emblée l'équilibre circulatoire ».

La trinitrine est donnée par voie buccale, sous forme de solution alcoolique à 1 %, à la dose de 2 à 3 gouttes sur un morceau de sucre. On peut également la prescrire en potion selon la formule de VAQUEZ. Mais la forme la plus pratique est la dragée de trinitrine. Elle peut être à noyau mou ou à noyau dur contenant 3 gouttes de solution de trinitrine au centième. Cette dose peut être renouvelée 4 ou 5 fois en vingt-

quatre heures. Comme la trinitrine agit mieux dans la bouche que dans l'estomac, on recommande toujours au malade de laisser séjourner celle-ci dans la bouche quelques minutes avant de l'avaler. La trinitrine comme le nitrite d'amyle n'a pas d'action durable pas plus que d'action préventive. Il faut donc en restreindre l'emploi, aux seuls moments utiles si l'on veut lui conserver toute son efficacité (VAQUEZ).

Le tétranitrate d'erythrol est prescrit à la dose de 1 milligramme en une fois, de 2 à 3 mmg. par jour, sous forme de pilules, de comprimés, de solutions alcooliques à 1 pour 60. HUCHARD utilisait des doses plus fortes, 2 à 3 centigrammes par jour.

Le nitrite de soude est employé sous forme de solutions ou de potions. Les doses inférieures à 10 centigrammes sont inefficaces. La dose optima est de 15 à 25 centigrammes. Certains auteurs l'ont employé en injections sous-cutanées. Chaque injection contient 2 à 4 cmg. de nitrite de soude pour un cm³ d'eau. Certains auteurs pratiquent une injection trois fois par semaine et vont jusqu'à 20 injections.

Le nitrite d'éthyle donné sous la forme d'esprit de nitre dulcifié peut être prescrit à la dose de 1 à 4 gr. en potion.

APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

L'indication principale des deux dérivés nitrés les plus énergiques : le nitrite d'amyle et la trinitrine est fournie par l'angine de poitrine.

L'efficacité de leur action ne peut être expliquée qu'en admettant l'existence d'un spasme des vaisseaux coronaires à l'origine de la crise angineuse. Ce spasme

est incontestable dans certains cas, probable dans beaucoup d'autres, difficile à démontrer parfois.

Les arguments en faveur du spasme coronarien sont de différents ordres. Tout d'abord, il est démontré que ce spasme est possible puisque les artères coronaires possèdent une innervation vasomotrice et sont susceptibles d'augmenter ou de rétrécir leur calibre. Les vérifications nécropsiques ont montré que certaines crises angineuses étaient en rapport avec un infarctus du myocarde et qu'il était fréquent de trouver chez les angineux des lésions de coronarite. Au point de vue clinique certains faits traduisent une perturbation vasomotrice : ce sont les troubles vasomoteurs qui peuvent être associés aux phénomènes douloureux, la poussée hypertensive qui peut accompagner la crise, les phénomènes critiques qui peuvent marquer sa fin. La coexistence chez un angineux de spasmes rétinien, de claudication intermittente ou de maladie de RAYNAUD démontre l'existence de spasmes vasculaires dans d'autres territoires. Enfin l'allure de la crise elle-même, apparaissant subitement à la suite d'un effort, d'une émotion, puis disparaissant brusquement est bien dans le cadre des affections spasmodiques. En outre, l'électrocardiogramme a montré au cours de certaines crises des modifications du tracé se rapprochant de celles que les expérimentateurs ont constatées en déterminant l'ischémie du myocarde. La rapidité avec laquelle ils peuvent disparaître, constitue un argument de plus.

Le spasme vasculaire n'est peut-être pas à l'origine de toutes les crises d'angine de poitrine. En tout cas, c'est le seul moyen d'expliquer l'effet du nitrite d'amyle et de la trinitrine dont certains auteurs ont montré l'action sur la circulation coronarienne. Depuis soixante-dix ans environ, qu'ils sont entrés dans

la thérapeutique, ils ont toujours fait partie du traitement classique de la crise d'Angor. La rapidité et l'efficacité avec lesquelles ils agissent n'est plus à démontrer.

Dans les spasmes des artères rétiniennes, le nitrite d'amyle est un médicament énergique, mais il ne possède pas l'action prolongée des dérivés choliniques. Il fait cesser les spasmes légers, mais dans certains cas on est obligé de répéter les inhalations pour obtenir un résultat appréciable. Si l'on veut avoir une action prolongée, mais moins énergique, il faut recourir à la trinitrine ou au nitrite de soude.

L'action des nitrites sur la circulation cérébrale démontrée expérimentalement, devrait permettre leur utilisation dans les spasmes des vaisseaux cérébraux. Leur emploi, après avoir connu quelque succès, semble actuellement délaissé. Chez les sujets qui présentent des lésions d'artérite cérébrale ou chez les malades atteints de ramollissement cérébral, l'hypotension qu'ils provoquent peut parfois être nuisible. Il n'en est pas de même dans beaucoup d'épilepsies. Les anciens auteurs avaient utilisé le nitrite d'amyle dans le traitement de l'épilepsie, avec semble-t-il des résultats favorables. BROWN CRICHTON était parvenu avec quelques gouttes de nitrite d'amyle à faire avorter des accès d'épilepsie à condition qu'ils soient précédés d'aura. STEKETE (*Thèse Utrecht, 1873*) avait expérimenté le nitrite d'amyle sur 10 épileptiques et il était arrivé aux conclusions suivantes : « Le nitrite d'amyle en inhalations produit de bons résultats lorsque l'attaque d'épilepsie est provoquée par l'anémie cérébrale ou accompagnée d'anémie cérébrale ». Il constatait que le nitrite d'amyle avait une action abortive au moment des prodromes, qu'il arrêta les accès déclanchés, mais que dans certains cas il avait une action nuisible

en les prolongeant et en augmentant leur intensité. WEIR MITCHELL (1875) jugeait d'une façon favorable l'emploi du nitrite d'amyle dans l'épilepsie ; il était d'avis qu'il n'empêchait pas le retour des attaques mais qu'il était susceptible de les juguler et de les faire avorter. En France, BOURNEVILLES s'était fait le défenseur du traitement de l'épilepsie par le nitrite d'amyle. Critiquée vivement par certains auteurs, cette thérapeutique fut délaissée. Cependant, il y a quelques années POPEA et EUSTATZIOU (Bucarest) publièrent les résultats obtenus avec les inhalations de nitrate d'amyle chez 16 épileptiques. A la dose de 3 à 5 gouttes, ils obtiennent d'une façon constante, un arrêt net des accès convulsifs. La crise comitiale peut être prévenue si le nitrite est administré tout à fait au début ou bien elle se réduit à une chute, avec état confusionnel de courte durée. S'il est appliqué pendant les convulsions, celles-ci « sont comme sidérées ».

Nous n'avons pas trouvé malheureusement suffisamment de documents sur cette thérapeutique pour conclure de façon certaine.

Les autres indications des nitrites sont à peu près les mêmes que celles de l'acétylcholine. Cependant, sur les troubles vasomoteurs des extrémités, ils sont, mis à part le nitrite de soude peu efficaces.

LA PAPAVERINE ET SES DERIVES

La Papavérine appartient aux alcaloïdes de l'opium, elle fait partie du groupe des isocholines, comme la narcéine et la narcotine. Découverte en 1844, elle donna lieu entre 1860 et 1870 à un certain nombre d'études contradictoires. il faut arriver aux recherches de Pal en 1900 pour voir ses propriétés mises en évidence.

La Papavérine est un vasodilatateur incontestable. PAL avait tout d'abord trouvé qu'elle exerçait une action inhibitrice sur les fibres lisses du tube digestif. puis dans des travaux ultérieurs il montrait que cette action s'étendait à la musculature lisse des vaisseaux. MACHT, GUNTHER, ADLER confirmèrent cette manière de voir.

L'injection intraveineuse de papavérine à la dose de 4 à 8 mmgr., provoque chez le chien une chute plus ou moins marquée de la pression artérielle avec bradycardie. Très souvent la tension artérielle remonte au bout de peu de temps à un niveau supérieur à celui qui existait au moment de l'expérience, puis elle reprend son niveau antérieur. Si l'on répète les injections d'une façon assez rapprochée, cette hypertension réactionnelle s'atténue. Elle peut d'ailleurs ne pas exister si l'on injecte d'emblée une forte dose. En utilisant la voie sous-cutanée, l'action sur la pression artérielle est beaucoup moins nette, le seul phénomène observé d'une façon constante est l'arrêt du mouvement de l'intestin (MERCIER et DELPHAUT).

Le mécanisme de cette hypotension a été expliqué de façon différente. Certains l'ont attribuée à l'action de la papavérine sur le muscle cardiaque, dont l'énergie contractile serait diminuée, mais l'action sur le cœur paraît varier avec les doses employées : tantôt c'est l'accélération qui est signalée (RENON et DEBOUIS), tantôt le ralentissement (BAXT et OTT, LEIDSDORF et BRESLAUER, SCHROEDER, MACHT). D'autres ont mis en cause pour rendre compte de cette chute tensionnelle, l'influence de la papavérine sur le système nerveux central (POHL). En réalité cette hypotension relève d'une dilatation vasculaire par action directe de la papavérine sur la musculature lisse des vaisseaux (PAL, MACHT).

La vasodilatation provoquée par la papavérine semble atteindre toutes les artères, elle prédomine cependant sur certaines. MACHT a publié de nombreux tracés concernant l'action de la papavérine sur des fragments artériels isolés. Il a montré que la vasodilatation était surtout marquée sur les artères splanchniques et mésentériques, mais qu'elle existait aussi à un degré moindre sur les carotides, les coronaires et les sous-clavières et qu'elle était minime sur les artères pulmonaires. En utilisant d'autres méthodes, on a pu mettre en évidence la dilatation des vaisseaux cérébraux, sous l'influence de ce produit (GRUBER et ROBERTS, M. et D. SCHNEIDER, BOUCKAERT et JOURDAN). Sur la circulation coronaire, l'action de la papavérine a été prouvée par différentes méthodes : étude de la circulation coronaire sur l'animal vivant, le cœur étant en situation normale ; perfusion sur des cœurs excisés ; débit d'une artère coronaire préalablement sectionnée. Il y a quelques années, Richard ROESSELER après avoir montré que la pitressine déterminait une constriction ou un blocage complet des vaisseaux coronaires avec lésions

cardiaques secondaires à l'ischémie myocardique, a mis en évidence l'action inhibitrice de la papavérine vis-à-vis de la pitressine. En agissant par vasodilatation coronaire la papavérine rend nulle l'influence de la pitressine et protège le cœur contre les lésions qu'elle détermine.

Telles sont les données principales que l'expérimentation fournit sur l'action de la papavérine. Chez l'homme l'influence de cette drogue sur la tension artérielle est très variable. Lorsque la tension artérielle est normale l'influence de la papavérine est interprétée de façon différente. PAL conclut que la papavérine ne produit qu'une légère dépression ; BACONNET qui a pratiqué plusieurs centaines d'injections sous-cutanées est d'avis qu'aux doses ordinaires elle influence peu la tension artérielle normale ; pour MENSCHEN qu'elle soit donnée par voie buccale, injectée par voie sous-cutanée ou intraveineuse la papavérine n'a aucune action. Il semble cependant que ces résultats négatifs soient dus à l'emploi de doses insuffisantes. FRIGYER a repris cette étude en utilisant des doses de 30 à 50 centigrammes par jour et par voie buccale. La voie intramusculaire lui apparut cependant plus favorable. Il a fait son expérimentation sur des sujets qui ne présentaient pas de troubles tensionnels. Pendant toute la durée de l'expérience les malades sont restés alités, n'absorbant aucune nourriture, ni aucune boisson. Dans 50 % des cas il a obtenu une chute tensionnelle de 10 à 20 mm. de Hg. Dans 28 % des cas un abaissement de 6 à 10 mm. de Hg. Dans 20 % des cas, un abaissement nul ou inférieur à 6 mm. de Hg. Les causes d'échec peuvent être attribuées au fait que les sujets avaient une tension artérielle basse (entre 100 et 90 mm. de Hg.) ou bien à l'emploi d'une dose insuf-

fisante de papavérine. FRIGIER cite le cas d'un malade où la dose de 20 ctgr. ne fit rien et où la dose de 24 ctgr. fit baisser la tension de 10 mm. de Hg. L'auteur pense qu'il faut atteindre les doses narcotiques pour obtenir un résultat. De cette façon la baisse de la tension artérielle commence le plus souvent au bout d'une heure ou d'une demi-heure, elle dure deux à trois heures et ne s'accompagne d'aucun phénomène fâcheux.

Chez les individus à tension artérielle anormalement élevée la plupart des auteurs sont d'accord avec PAL pour dire que la papavérine agit surtout sur l'excès tensionnel. Expérimentalement en effet, on a pu constater que l'hypertension adrénalinique pouvait être neutralisée par la papavérine (PAL, CSEPAL, MERCIER et DELPHAUT). La Papavérine paraît donc agir mieux sur l'artère spasmée que sur l'artère normale.

L'action de la papavérine sur la circulation coronaire semble n'avoir pas été étudiée chez l'homme. MM. A. LEMAIRE et COTTET ont bien voulu nous communiquer l'observation d'une malade atteinte d'angine de poitrine, chez qui ils avaient injecté la papavérine par voie intraveineuse, en même temps qu'ils inscrivaient le tracé électro-cardiographique. Cette malade présentait des modifications du tracé constituées par un décalage ST avec T diphasique, surtout marqué en D¹. Un centigramme de chlorhydrate de papavérine fut injecté par voie intraveineuse ; les tracés électrocardiographiques furent pris à la fin de l'injection puis successivement, 2 minutes, 4 minutes et 7 minutes après l'injection. Contrairement à ce que l'on aurait pu prévoir il n'y eut aucune modification de l'électrocardiogramme pendant les quatre premières minutes. A la septième minute il re-

devint normal. Mais il est difficile de conclure : le temps qui s'est écoulé entre le moment de l'injection et le retour à la normale est assez prolongé et d'autre part, chez cette malade, les tracés pouvaient redevenir normaux, spontanément et sans cause apparente. Ce résultat qui à première vue paraît négatif, mérite cependant d'être discuté. On peut se demander si la papavérine n'a pas eu d'action parce que la dose employée n'était pas assez forte. On peut se demander aussi si les troubles du tracé étaient bien en rapport, comme il est classique de l'admettre, avec des modifications de la circulation coronarienne.

A côté de la papavérine quelques-uns de ses dérivés peuvent être employés. Les deux principaux sont l'eupavérine et la perparine. Ils sont beaucoup plus utilisés dans les pays de langue allemande qu'en France. L'eupavérine possède une action périphérique à peu près identique à celle de la papavérine, mais sa toxicité est cinq fois moindre. La perparine a un effet spasmolytique triple de celui de la papavérine et de l'eupavérine. Elle est beaucoup plus active que les autres dérivés lorsqu'il s'agit d'inhiber l'action vasoconstrictive de l'adrénaline (B.-V. ISSKUTZ, A. NYARY et E. BOTZ).

POSOLOGIE ET VOIES D'INTRODUCTION

On peut utiliser la papavérine par voie buccale, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse. Son action narcotique trente fois moins forte que celle de la morphine permet son emploi prolongé sans crainte de toxicomanie, ni d'accoutumance.

C'est dans la règle, le chlorhydrate de papavérine qui est employé. Il est plus actif que le sulfate ; peu soluble dans l'eau, il l'est cependant suffisamment pour être utilisé en solution injectable.

Par voie buccale : la papavérine peut être prescrite en solution aqueuse, en pilules ou en tablettes. Les doses varient avec les auteurs. PAL trouve que la dose maxima doit être de 24 ctgr. par jour répartis en 2 ou 3 fois. BACONNET est d'avis que la dose journalière doit osciller entre 15 et 35 ctgr. Nous avons vu, en rapportant les travaux de FRIGYER que celui-ci n'hésitait pas à employer des doses supérieures et à atteindre 40 à 50 ctgr. par jour. Selon cet auteur, il faut pour que la papavérine soit efficace, qu'une somnolence légère indique qu'on est arrivé à la dose narcotique, qui est la dose optima. Par voies sous-cutanée et intramusculaire, les doses moyennes sont de 20 à 25 ctgr par jour. BACONNET conseille de ne pas dépasser 7 ctgr. par piqûre. La voie sous-cutanée a l'inconvénient d'être douloureuse, aussi certains auteurs lui préfèrent-ils la voie intramusculaire.

Par voie intraveineuse l'action cardiaque est à redouter. En général, on conseille de commencer par des doses faibles, 5 mmgr. ou 1 ctgr. et de doubler les doses si les premières sont bien supportées. La solution habituellement employée lorsqu'on utilise cette voie, contient 2 ctgr. de papavérine pour 8 cm³ de solution de NaCl à 7 ‰ (BACONNET).

LES INDICATIONS

Les indications de la papavérine et de ses dérivés dans le domaine qui nous intéresse, sont plus particulièrement l'angine de poitrine pour laquelle PAL les a beaucoup vantées, et les spasmes vasculaires de l'hypertension. La papavérine est également employée avec succès dans les spasmes des vaisseaux rétiens. HORNIKER l'a prescrit dans ces cas à la dose de 10 à 30 ctgr par jour pendant quinze à vingt jours.

BENZOATE DE BENZYLE

Le Benzoate de Benzyle s'apparente beaucoup à la papaverine.

Bien que d'utilisation thérapeutique récente, il est connu depuis longtemps. Il existe dans le baume du Pérou, dans le baume de Tolu et le Styrax. C'est DAVID J. MACHT qui le premier a donné une place importante dans la thérapeutique vasculaire au benzoate de benzyle. Par ses travaux il avait été amené à conclure que l'action inhibitrice et sédative de la papaverine était due à la présence d'un noyau benzyl dans sa molécule. Ce point acquis il utilisa un corps contenant le noyau benzyl et qui n'était ni un alcaloïde, ni un narcotique. Il trouva ces propriétés dans le benzoate de benzyle et dès août 1920, il publiait les résultats obtenus avec ce produit de l'hypertension artérielle et dans l'angine de poitrine.

Le Benzoate de benzyle est un liquide huileux de saveur acide et brûlante insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et les huiles végétales.

La toxicité du benzoate de benzyle n'est pas très élevée. Chez le chien il peut être donné à des doses considérables par voie buccale.

Par voie souscutanée les doses de 2 cm³ par kilo, ne sont pas mortelles.

Par voie intraveineuse la dose mortelle est de 1 cm³ 5 par kilo, ce qui équivaut en poids à 1 gr. 68. Cette toxicité varie d'ailleurs avec les animaux. Bien que ce corps possède une parenté clinique avec les

phénols, son action est nulle sur les éléments figurés du sang.

Le benzoate de benzyle est un vasodilatateur ; c'est à ce titre qu'il nous intéresse. Il agit comme l'ont montré MACHT, SYNDER et COWLES-ANDRUS, directement sur la musculature lisse des vaisseaux. En paralysant les éléments nerveux par l'atropine, les auteurs ont néanmoins obtenu une vasodilatation. Cette action vasculaire peut être constatée par la recherche de l'indice oscillométrique avant et après l'absorption du médicament. PERION rapporte dans sa thèse un cas où l'indice oscillométrique passe de $1/2$ à $1\ 1/2$ au poignet, trente minutes après absorption, 30 gouttes à 20 % de solution alcoolique de benzoate de benzyle. Il rapporte également un cas où fut pratiquée la capillaroscopie. Au bout de vingt minutes après l'absorption 30 gouttes de la même solution, il constate une grosse dilatation des capillaires sans modification de la tension artérielle.

L'action du benzoate de benzyle sur la tension artérielle qui découle de cette vasodilatation, est inconstante. Chez l'individu sain la baisse de tension est loin d'être la règle. D'une façon générale elle survient vingt à trente minutes après l'absorption sans modifications subjectives, ni accélération des battements cardiaques. Alors que l'hypotension lorsqu'elle existe, n'est pas très marquée chez les sujets sains, elle est beaucoup plus nette chez les hypertendus. Ici aussi, elle est variable de par son intensité et de par sa date d'apparition selon les doses employées et surtout selon l'individu.

Le Benzoate de benzyle modifie simultanément et parallèlement la maxima et la minima, sans modification de la différentielle ni du fonctionnement cardiaque. Lorsque l'action du médicament est épuisé, la

tension revient à son chiffre antérieur, sans hypertension réactionnelle. L'action du benzoate de benzyle est plus nette et même semble être de règle, chez les hypertendus appartenant à la catégorie des hypertendus primitifs de Vaquez sans tare cardiaque, ni rénale.

POSOLOGIE

En thérapeutique on utilise la solution alcoolique à 20 % selon la formule de MACHT :

Benzoate de benzyle, 5 gr.

Alcool à 90°, 20 gr.

Tincture de Badiane, 30 gouttes.

20 gouttes par prise, répétée trois ou quatre fois par vingt-quatre heures. Au bout d'une semaine on peut descendre à 5 gouttes par prise : dose suffisante pour maintenir les résultats obtenus et qu'on peut prolonger pendant longtemps (NIELSEN et NIGGINY).

On peut aromatiser cette préparation et en déguiser la saveur avec une proportion de 1 à 5 % de benzaldehyde.

Chez certains malades il existe après absorption de la solution alcoolique une sensation de brûlure gastrique. Aussi propose-t-on, de préférence, des solutions huileuses (huile d'olive ou de paraffine) à 20 %. Cette solution peut être donnée mélangée à du lait ou bien être incluse dans des capsules dosées à 20 gouttes par capsule.

Les cas d'intoxication sont rares. Ils paraissent relever de doses trop fortes. Ce sont en général des accidents bénins caractérisés par du météorisme abdominal, une constipation opiniâtre, cédant à l'administration d'un laxatif.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Les indications thérapeutiques du benzoate de benzyle sont les mêmes que celles de la papaverine. Il est utilisé dans le traitement des troubles fonctionnels des hypertendus, là où le spasme vasculaire semble être en cause. L'amélioration des troubles : céphalées, vertiges, insomnies, ne va pas de pair avec les modifications manométriques qui sont essentiellement variables.

Sur les phénomènes douloureux de l'angine de poitrine, l'action du benzoate de benzyle n'est pas à rejeter. Cette action a été signalée par MACHT. SPACH, de Chicago a réuni de nombreux cas d'angor soignés par le benzoate de benzyle et MUSSEY, de Philadelphie, quoique déniaut toute action sur la pression sanguine au benzoate de benzyle, lui accorde un effet remarquable sur les crises d'angine de poitrine. Ce n'est pas un médicament de la période aiguë où il cède la place au nitrite d'amyle ou à la trinitrine d'action plus rapide. Il faut plutôt l'utiliser entre les crises comme le conseille MACHT, en quelque sorte comme préventif.

Dans les troubles circulatoires cérébraux, il semble très peu employé. DELORME a cependant rapporté, il y a quelques années, deux cas de migraine ophtalmique traités avec succès par le benzoate de benzyle.

AIL

C'est aux travaux de LOEPER que l'on doit l'utilisation de l'ail dans la thérapeutique vasculaire.

L'ail agit par ses dérivés allyliques (sulfures et oxyde). Chez l'animal. LOEPER, DEBRAY, CHAILLEY-BERT ont montré que l'injection intraveineuse de liquide provenant de la macération de l'ail, donnait une chute rapide et importante de la T. A. Ce phénomène s'accompagne d'une augmentation d'amplitude de battements cardiaques et de ralentissements du pouls. Les troubles respiratoires ne surviennent qu'à des doses extrêmement importantes.

Chez l'homme, l'ail provoque une hypotension artérielle avec augmentation de l'indice oscillométrique. Cette hypotension ne semble pas liée à une action sur le vague, puisqu'elle persiste chez l'animal après vagotomie double ou atropinisation. Elle ne semble pas non plus liée à une action dépressive sur le myocarde. Par contre on observe après une injection d'ail, dans certains cas, une coloration plus marquée du visage, une dilatation des veines superficielles, une augmentation de la chaleur périphérique. L'examen du fond d'œil, un quart d'heure à une demi-heure après l'injection montre une dilatation des veines rétiniennes qui sont battantes ; il y a aussi une dilatation de l'artère moins marquée cependant que pour les veines.

Il semble donc d'après ces différentes constatations

que l'hypotension périphérique par l'ail soit en rapport avec une vasodilatation.

C'est à ce titre qu'il pourra être utilisé dans le traitement des spasmes vasculaires. Certes, il n'a pas l'importance des dérivés nitrés ou choliniques, mais il pourra constituer un traitement d'appoint.

On peut le prescrire sous différentes formes.

Par voie buccale sous forme d'essence, d'alcoolature, mais plutôt de teinture. Teinture du Codex à la dose de 20 à 24 gouttes par jour, ou bien teinture au 1/5 ou au 1/10.

Par voie intramusculaire, sous forme d'essence, selon la formule :

Essence d'ail : 0,02

Huile d'olive, 2 cm³

pour une ampoule.

Les injections intramusculaires profondes comporteront des séries de 5 à 6 ampoules, avec une injection tous les jours ou tous les deux jours.

Les incidents sont inexistants. Guillon n'en signale aucun, bien qu'il ait dans sa thèse **rapporté une vingtaine** de cas d'hypertension soignés par les injections d'ail.

THERAPEUTIQUE DU TERRAIN

A la thérapeutique vasodilatrice que nous venons d'étudier et qui n'est en somme que symptomatique, il conviendrait d'adjoindre une thérapeutique pathogénique ayant pour but de lutter contre les facteurs qui conditionnent ou favorisent l'hypertonie vasculaire. Il s'agit là de faits peu connus encore à l'étude et nous nous bornerons simplement à indiquer les principaux éléments sur lesquels il conviendrait d'agir.

Le problème est particulièrement complexe, car les facteurs qui contribuent à maintenir le tonus vasculaire normal sont nombreux : il y a le système nerveux avec ses multiples centres vasomoteurs, périphériques, médullaires, et encéphalomédullaire, ce dernier sous la dépendance des nerfs dépresseurs cardio-aortiques et sinocarotidiens ; les sécrétions hormonales ; la composition physique et chimique du sang. Les modifications humorales sont peut-être celles sur lesquelles il est possible d'agir efficacement.

Le métabolisme du calcium a une place de premier plan dans la régulation du tonus vasculaire. Il résulte de nombreux travaux que l'ion Ca possède surtout deux façons d'agir. Il possède une action directe sur la contractilité musculaire qu'il augmente à l'inverse du potassium qui la diminue, de sorte que le rapport K/Ca joue un certain rôle dans le tonus des vaisseaux. Mais en plus de cette section musculaire l'ion Ca agit sur les nerfs sinocarotidiens et cardio-aortiques. On sait que ces nerfs ont une action de pre-

mier ordre sur le tonus artériel, que leur section provoque une hypertension avec constriction générale et que leur excitation déclanche une hypotension avec vasodilatation. Or, l'excitabilité de ces nerfs, ainsi qu'il résulte des travaux de BOUCKAERT et RÉGNIERS, de GLEY et de KOKAS est fortement diminuée lorsqu'il y a une réduction de la calcémie. Le calcium semble également avoir un rôle dans le fonctionnement des surrénales ; l'augmentation de la calcémie par injection intraveineuse de sels de Ca chez l'animal provoque une hypertension que certains ont montré être en rapport avec une adrénalinosécrétion (D. BROWN et A. BEAUNE - R. HAZARD et L. WURMSER). Le taux du calcium sanguin paraît donc agir de bien des manières sur le tonus artériel.

A côté du calcium, l'état d'acidose ou d'alcalose que traduit la valeur de la réserve alcaline plus que celle du PH sanguin entre également en jeu. L'acidose locale agit sur les fibres lisses des artères en les relâchant alors que l'alcalose augmente le tonus des vaisseaux. L'adrénaline même n'agit plus comme hormone vasoconstrictive mais comme vasodilatatrice dans les organes où le PH est augmenté (PENDE). LEY et LA FONTAINE-VERWEY ont montré que si l'on modifie dans le sens de l'alcalinité l'équilibre acide-base, l'adrénaline en application locale pouvait contracter les artères cérébrales. Ce fait cependant n'a pas été retrouvé par certains auteurs qui se sont occupés de la question.

Tous ces éléments, calcium, potassium, alcalose, acidose, peuvent être influencés de façon favorable par les eaux sulfatées calciques (D. SANTENOISE, L. MERKLEN, C. FRANCK, R. GRANDPIERRE, et M. VIDACOVITCH). Ces auteurs ont montré que les eaux sulfatées calciques, au bout d'un certain temps, ame-

naient dans le sang un abaissement du taux du calcium, une augmentation du potassium avec élévation du PH et diminution de la réserve alcaline. Avec les eaux sulfatées calciques, ils ont obtenu chez l'animal des résultats que faisaient prévoir les données précédentes : augmentation des effets cardio-modérateurs et dépresseurs, de la distension du sinus carotidien ; diminution très nette après une courte exacerbation des réflexes hypertenseurs sympathiques qui sont des réflexes vasoconstricteurs. On a donc avec les cures d'eaux sulfatées calciques un moyen de modifier le terrain de façon convenable.

En dehors des facteurs que nous venons de signaler une place importante doit être attribuée au CO^2 . Il est connu que l'augmentation locale de l'acide carbonique dilate les artérioles ; d'autre part, comme l'ont montré HEYMANS et ses élèves, les récepteurs sino-carotidiens et cardioaortiques dont on connaît le rôle sur le tonus vasculaire sont très sensibles à la teneur du sang en oxygène et surtout en CO^2 .

D'autres éléments, chlore plasmatique et globulaire, pression osmotique du sang, concentration moléculaire et surtout sécrétions hormonales peuvent également par leur variation modifier le tonus des vaisseaux.

Il serait donc possible de concevoir une thérapeutique du terrain qui viendrait compléter la thérapeutique vasodilatatrice ; malheureusement on ne peut en donner la schématisation à l'heure actuelle, en raison des nombreuses incertitudes qui règnent encore dans ce domaine.

CONCLUSIONS

I. — Les spasmes vasculaires occupent une place de plus en plus importante dans la pathologie. Cependant les nombreux éléments qui entrent en jeu pour maintenir le tonus artériel normal, l'absence de moyens d'exploration précis rendent difficile l'étude tant expérimentale que clinique des spasmes artériels. Le problème est encore plus complexe lorsqu'on veut étudier les spasmes veineux et capillaires.

II. — En l'absence de bases expérimentales suffisantes, la médication du spasme artériel sera représentée avant tout par les médicaments vasodilatateurs qui, théoriquement, constituent des antispasmodiques. Les plus efficaces sont les esters de la choline, les nitrites, les papavérine, le benzoate de benzyle et l'ail.

III. — Les dérivés de la choline peuvent être employés dans tous les cas de spasme artériel; ils sont plus particulièrement indiqués dans les spasmes des artères cérébrales et rétiniennes.

IV. — Les nitrites sont surtout indiqués dans les spasmes des coronaires et des vaisseaux rétiniens, le nitrite d'amyle et la trinitrine lorsqu'on veut avoir une action forte et courte, les autres dérivés lorsqu'on veut avoir une action moindre et prolongée.

V. — La papavérine, le benzoate de benzyl et l'ail seront surtout utilisés dans les spasmes vasculaires

des hypertendus et dans les troubles de la circulation coronarienne. La papavérine est celui de ces trois produits qui semble avoir le plus d'efficacité sur les spasmes coronariens.

VI. — Le traitement symptomatique sera dans la mesure du possible complété par un traitement étiologique, lorsque la cause du spasme aura pu être déterminée, ou par un traitement pathogénique dont il n'est pas encore possible actuellement de préciser tous les éléments.

Vu :

LE DOYEN,

ROUSSY.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

HARVIER.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS.

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Généralités

- AUBARET et SEDAN. — Les spasmes vasculaires en ophtalmologie. (*Revue d'oto-neuro-ophtalmologie* 1928, p. 317).
- AUDIER. — Thérapeutique des syndromes vasomoteurs des extrémités. (*Thèse* Marseille 1930.)
- BAILLIART P. — La circulation rétinienne. 1 volume, Doin 1933.
- BALDENWECK. — Les spasmes vasculaires de l'oreille. (*Progress médical* n° 20. 18 mai 1935.)
- BARRÉ. — Discussion. (12^e réunion neurologique internationale) Paris 1932.
- BOUCKAERT J. et P. REGNIERS. — Calcémie, parathyroïdectomie, hormone parathyroïdienne, vitamine D et réflexes vasomoteurs du sinus carotidien chez le chien. (21^e Congrès de médecine. Liège 1930, p. 224.)
- BROUN D. et A. BEAUNE. — Sur l'action vasculaire des sels ionisables de calcium. (*C. R. Société Bio.* 29 février 1936.)
- CONTIADES X. J. — Etude physiopathologique de la valeur de l'angiographie pour l'appréciation des spasmes vasculaires des membres. (*Presse thermique et climatique.* 15 avril 1936.)
- CONTIADES X. J. et J. NAULLEAU. — Quelques résultats de l'artériographie dans les affections artérielles et les tumeurs. (*Presse médicale.* 17 novembre 1934.)
- CONTIADES X. J. et J. NAULLEAU et G. UNGAR. — Recherches expérimentales sur l'action vasculaire des produits de contraste utilisés en artériographie. Application à l'interprétation et à la prévision des accidents de l'artériographie. (*Presse médicale,* 16 octobre 1935.)

- DEROUBAIX. — Les résultats paradoxaux de l'oscillométrie. (*Thèse*, Lille 1926.)
- FOIX, HILLEMANT et LEY. — Relativement au ramollissement cérébral. (*Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 11 février 1927.)
- GUILLOT. — L'angor ocularis. (*Thèse* Marseille 1932.)
- HARVIER P. et A. LEMAIRE. — Artérite des membres inférieurs à forme œdémateuse. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1^{er} avril 1927.)
- HARVIER P. et A. LEMAIRE. — Exploration lipodée des artérites des membres inférieurs. (*Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1^{er} avril 1927.)
- HAZARD R. et L. WURMSER. — Recherches sur le mécanisme des effets cardiovasculaires de l'ioncalcium. (*C. R. soc. Bio.* 11 juillet 1936.)
- HEYMANS. — Les zones vasosensibles et réflexogènes de l'aorte et du sinus carotidien. (*Presse médicale*, 26 août 1933, p. 1330.)
- LANGERON. — Les oblitérations artérielles des membres (un volume Doin. Paris 1930.)
- LAUWERS. — L'extirpation du corpuscule carotidien, la Section du nerf sinusal et la ligature de la carotide externe, dans le traitement de l'épilepsie essentielle. (*Congrès neurologique international de Londres* 1935.)
- LEMAIRE A. — La médication antispasmodique vasculaire. (*Progrès médical*, 18 mai 1935.)
- LERICHE. — Rapport au congrès de l'association de chirurgie, 1932.
- LEVEUF. — Les dangers de l'artériographie. (*Bull. Soc. Nat. de Chirurgie*, 9 janvier 1935, p. 6.)
- LIAN. — Du spasme et de l'oblitération en étages dans les nécroses par artérites incomplètement oblitérantes (*Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 4 mars 1927.)
- MALMEJAC. — Physiologie des spasmes vasculaires. (*Arch. méd. gén. et col.* 1936, N° 5, p. 153.)
- PAGNIEZ. — Acquisitions récentes sur la physiologie pathologiques et la pathogénie de l'épilepsie. (*12^e réunion neurologique internationale*, Paris 1932.)

- PASTEUR-VALLERY-RADOT, LEDOUX-LEBARD, J. HAMBURGER, A. HUGO, G. CALDERON. — Artériographie au cours du choc anaphylactique du lapin. (*Presse médicale*, 3 juillet 1935.)
- PASTEUR-VALLERY-RADOT et J. HAMBURGER. — Les migraines (1 volume Masson 1935.)
- PENDE M. — Les spasmes viscéraux et l'équilibre physico-chimique et humoral des humeurs. (*Bull. Sté thérapeut.* Tome XL. 1935. N° 8, p. 180.)
- PORTMANN. — Les spasmes vasculaires en otologie. (*Revue d'O. N. O.* avril 1928.)
- RISER. — La circulation cérébrale. (15^e réunion neurologique internationale. Paris 1936.)
- SALLET. — Méthode des injections vasculaires continues. (*Thèse* Paris 1936.)
- SANTENOISE, L. MERKLEN, C. FRANCK, R. GRANDPIERRE, M. VIDACOVITCH. — Cures sulfatées calciques et pression artérielle. (*Presse thermique et climatique*. 15 avril 1936, p. 228.)
- SARRADON. — Les spasmes vasculaires sylviens. (*Thèse* Marseille 1932.)
- DE SEZE. — Pression artérielle et ramollissement cérébral. (*Thèse* Paris 1931.)
- TINEL et UNGAR. — La régulation de la circulation cérébrale. (*Presse médicale*, 29 janvier 1936, n° 9, p. 169.)
- VAQUEZ, MAUCLAIRE et GIROUX. — La disparition des oscillations dans les artères d'un membre est-elle toujours en rapport avec une oblitération artérielle ? (Discussion de MM. Faure Beaulieu et J. Troisier. *Soc. méd. des Hôp. Paris*, 12 juin 1925.)
- VILLARET M., L. JUSTIN BESANÇON, DE SEZE et CACHERA. — Les anisergies circulatoires. (*Presse médicale*, 28 octobre 1931.)
- VILLARET, JUSTIN-BESANÇON, DE SEZE et CACHERA. — Physiologie de la vasomotricité cérébrale. (15^e réunion neurologique internationale, Paris 1936.)

VILLARET, JUSTIN BESANÇON et CACHERA. — Le rôle respectif de l'artérite, de l'artériolite et du spasme artériolaire dans le syndrome de Raynaud. (*Presse thermale et climatique* du 15 avril 1936.)

Dérivés de la Choline

- ABELY P. — Discussion sur l'épilepsie. (*Annales médico-psycho.* Nov. 1935, p. 629.)
- ARNAUD. — Les spasmes artériolaires en neurochirurgie. (*Bullt et Mém. Soc. de Chirurgie.* 29 mars 1933.)
- ARNAUD. — Deux observations de troubles vasomoteurs encéphaliques graves d'origine traumatique, traités et guéris par l'acetylcholine. (*Marseille-Médical.* 5 avril 1934.)
- ARNAUD et J. PAILLAS. — Les spasmes vasculaires en neurochirurgie. (*Arch. médecine générale et coloniale.* N° 6. 1936, p. 219.)
- BAILLIART P. — Un cas d'oblitération de l'artère centrale de la rétine. (*Bull. Soc. Ophtal.* Paris. 1935. 19 octobre.)
- BENECH P. — Contribution à l'étude du traitement des spasmes vasculaires en oto rhino. (*Thèse* Paris 1930.)
- BOLLACK et AUTIER. — Altération du champ visuel par l'intoxication quinique. Ses modifications par l'acetylcholine. (*Bull. Soc. ophtalmo de Paris.* 1928, p. 565.)
- CHAVANY. — Les causes occasionnelles dans le ramollissement cérébral. Réflexions thérapeutiques. (*Pratique médicale Française*, juin 1928 A.)
- CREMIEUX et ANTONIN. — A propos de trois cas d'hémiplégie, après abondantes hémorragies chez les artérioscléreux ou syphilitiques cérébraux. (*Bull. du Comité médical des Bouches-du-Rhône.* N° 98, 14 novembre 1930. p. 386.)
- DEJEAN. — Traitement de la migraine ophtalmique par l'acetylcholine. (*Soc. des Sciences médic. de Montpellier.* 13 juin 1930.)
- DEJEAN et HUGUES. — Essai de traitement des crises épileptiques par le bromure d'acetylcholine. (*Soc des Sciences médic. de Montpellier*, février 1932.)

- DINO BOLSI (Turin). — Sur le rôle des spasmes vasculaires dans la pathogénie des accès épileptiques. (*XII^e réunion neurologique internationale*, 1932.)
- DOUMER Ed. — Considérations cliniques et thérapeutiques sur l'angine de poitrine. (*L'Echo médical du Nord*, N° 41, 10 octobre 1931, p. 481.)
- DUBLINEAU et DOREMIEUX. — Acétylcholine et épilepsie. (*Ann. médico-psychol.* 25 novembre 1935, p. 627.)
- ETIENNE G., LOUYOT, Mlle CULLERE et SIMONIN. — Epilepsie et Acetylcholine. (*Revue médicale de l'Est*, tome 59, 1931, n° 5, p. 166.)
- FLIPO. — Traitement des ictus hémiplésiques par le chlorhydrate d'acetylcholine. (*Presse médicale*, 7 sept. 1929.)
- FRIBOURG-BLANC, LASSALE et PASSA. — Efficacité de l'acetylcholine dans le traitement de l'épilepsie traumatique. (*Presse médicale*, 23 nov. 1935, p. 1892.)
- GALLOIS J. — Spasme artériel rétinien. Traitement par l'acetylcholine. (*Bull. Soc. Ophtalmo de Paris*, 1931, p. 32.)
- DE GENNES. — Deux observations de mal épileptique traité par l'acetylcholine. (*Bull. et mém. Soc. médic. des Hôp. de Paris*, 11 mars 1932.)
- DE GENNES. — Etat de mal épileptique. Le traitement par l'acetylcholine. (*Bull. et mém. Soc. médic. des Hôp. de Paris*, 4 nov. 1932.)
- GOVAERTS et VAN DOOREN. — Effets de fortes doses d'acetylcholine en injections intraveineuses chez l'homme. (*C. R. Soc. Biologie*, tome CVI, 28 fév. 1931, p. 935.)
- GOLDSMITH, GRACE A. — The effectiveness of acetyl B métylcholine given by mouth as a vaso-dilating agent (Mayocline Rochester). (*Ann. Int. Méd.* mars 1936, p. 1196-1202.)
- GUTMANN. — Action de l'acetylcholine sur une crise gastrique du tabès. (« *L'Hôpital* », n° 234, mars 1929, p. 167.)
- HARTMANN Edw. — Quelques exemples d'effets heureux de l'acetylcholine. (*Bull. Soc. ophtalmo de Paris*, 1933, p. 414.)

- HARTMANN Edw. et J. VOISIN. — Amaurose quinique traitée par l'acétylcholine. (*Bull. Soc. Ophtalm. de Paris*, février 1934, p. 54.)
- HEITZ. — L'acétylcholine, son intérêt diagnostique et thérapeutique en pathologie cardiovasculaire. (*Arch. des maladies du cœur*, 6 juin 1929, p. 383.)
- KALT. — Sur un cas d'obstruction de l'artère centrale de la rétine, traitée par l'acétylcholine. (*Bull. Soc. Ophtalm. de Paris*, juillet 1928, p. 309.)
- Etude de la pression artérielle rétinienne dans un cas d'obstruction de l'artère temporale inférieure. (*Bull. Soc. Ophtalm. Paris*, 1929, p. 340.)
- LACHELIN. — (*Thèse*, Paris, 1934.)
- LAIGNEL-LAVASTINE et J. FOUQUET. — Coliques de plomb guéries par l'acétylcholine. (*Bull. et Mém. Soc. Médic. des Hôp. de Paris*, 8 mars 1929, p. 360.)
- LE BLAYE et Mlle HUET. — L'état de mal épileptique. Acétylcholine ou somnifère ? (*Revue médicale du Centre-Ouest*, janvier 1935, p. 18.)
- LOEPER M. et A. LEMAIRE. — Prolongation par l'yohimbine de l'action hypotensive de l'acétylcholine. (*C. R. Soc. Biologie*, 5 juillet 1930.)
- LOEPER M., M. VILLARET, L. JUSTIN BESANÇON, A. LEMAIRE et R. CACHERA. — Recherches sur les dérivés de la choline. Sur l'action hypotensive prolongée des dérivés choliniques chez le chien yohimbinisé. (*C. R. Soc. Biologie*, 19 juillet 1930.)
- LOEPER M., A. LEMAIRE et MALLARMÉ. — Quelques indications de l'injection intraveineuse d'acétylcholine. (*Presse thermique et climatique*, 15 avril 1936, p. 218.)
- LORTAT Jacob. — Guérison prompte d'une aphasie rebelle aux autres thérapeutiques. (*Bull. et Mém. Soc. Médic. des Hôp. Paris*, 1929, p. 529.)
- LOUYOT P. et SIMONIN J. — Modifications vasculaires et physiopathologiques de la crise convulsive épileptique. (*Revue Médic. de l'Est*, 15 janvier 1933.)
- LOUYOT P. — Spasmes artériels cérébraux et acétylcholine. (*Revue Médic. de l'Est*, t. LXI, 15 janvier 1933, p. 64.)

- MAURIAC et BROUSTET. — La pathogénie de l'angine de poitrine. Les principes et les indications de son traitement chirurgical. (*Paris Médical*, 14 novembre 1931.)
- MEIGNANT. — A propos du ramollissement cérébral. Traitements préventifs d'urgence. (*Gazette Médicale de France*, 1^{er} mai 1931, p. 196.)
- NARAYNA B. — Vasoconstricteurs et vasodilatateurs coronaires. (*C. R. Soc. Biol.*, t. CXIV, 1933, p. 550.)
- PAGNIEZ, PLICHET et DECOURT. — A propos du traitement de l'état de mal épileptique par les injections d'acétylcholine. (*Bull. et Mém. Soc. Médic. Hôp. Paris*, 18 mars 1932.)
- PASQUEREAU. — Le traitement de l'état de mal épileptique. (*Thèse*, Paris, 1932.)
- PICARD J., H. EY et G. MARQUET. — Efficacité préventive et curative de l'acétylcholine sur certaines manifestations épileptiques. (*Ann. médicopsych.*, novembre 1935, p. 269.)
- PORTOCALIS et FLORA. — Traitement de la claudication intermittente par les ondes courtes associées à l'acétylcholine. (*Bull. et Mém. Soc. Médic. des Hôp. de Paris*, 10 janvier 1936.)
- REDSLOB. — Sur la possibilité d'une application locale de l'acétylcholine dans le traitement des spasmes des artères rétiniennes. (*Bull. Soc. Ophtalm. de Paris*, 15 mars 1930, p. 143.)
- ROSNOBLET. — Traitement de l'oblitération de l'artère centrale de la rétine. (*Journal de Médecine de Lyon*, 20 mars 1930, p. 185.)
- SAINT-MARTIN (DE). — Sur l'efficacité et l'importance diagnostique des vasodilatateurs, de l'acétylcholine en particulier, dans les angiospasmes rétiniens. (*Ann. d'Oculistique*, février 1931, p. 102.)
- SCICLOUNOFF. — L'acétylcholine dans le traitement de l'ictus hémiplegique. (*Presse Médicale*, n° 56, 14 juillet 1933.)
- SCHIFF WERTHEIMER (Mme). — Obstruction partielle de l'artère centrale de la rétine par l'acétylcholine. (*Bull. Soc. Ophtalm.*, janvier 1929, p. 86.)

- SMITH Fred, Ch. MILLER et U. C. GRABER. — Action de l'adrénaline et de l'acétylcholine sur les artères coronaires du lapin. (*American Journ. Physic.*, t. LXXVII, 1^{er} juin 1926.)
- SOIER et CARUTTA. — Simples notes de thérapeutique expérimentale sur l'acétylcholine. (*Prensa Medica Argentina*, 30 novembre 1928.)
- SOREL. — L'épilepsie BJ précédant le ramollissement cérébral. (*Bull. et Mém. Soc. Médic. des Hôp. Paris*, 1931, p. 88.)
- SPANGENBERG et MUNIST. — L'acétylcholine comme médicament artériolaire dans les artérites oblitérantes. (*Prensa Medica Argentina*, 30 novembre 1928.)
- STARR, K. A. ELSOM, J. A. REISINGER et O. ABBOTT. — Recherches sur l'acétylcholine. (*The American Journ. of the Medic. Sciences*, t. CLXXXVI, n° 3, septembre 1932.)
- THOMAS. — L'acétylcholine, médicament d'extrême urgence dans les ictus cérébraux. (*Cahiers de pratique médico-chirurgicale*, n° 7, novembre 1929.)
- TILLE et HÉRY. — A propos d'un cas de spasme rétinien. (*Bull. Soc. Ophtalm.*, 16 juin 1934.)
- VAUCLEROY. — Embolie de l'artère centrale de la rétine guérie par une injection d'acétylcholine. (*Bull. Soc. Ophtalm. Belge*, 1934, p. 27.)
- VILLARD, DEJEAN, DUPONNOIS et Y. BERTRAND. — Embolie de l'artère centrale de la rétine, amélioration par l'acétylcholine. (*Bull. Soc. Ophtalm.*, 1931.)
- VILLARET M., L. JUSTIN BESANÇON. — Effets thérapeutiques de l'acétylcholine. (*Presse Médicale*, 12 mai 1928.)
- VILLARET M., L. JUSTIN BESANÇON, Mme SCHIFF WERTHEIMER. — Les esters de la choline en ophtalmologie. (*Arch. d'Ophtalm.*, t. XLIV, n° 4, mars 1932.)
- VILLARET M., L. JUSTIN BESANÇON et R. CACHERA. — Recherches expérimentales sur quelques esters de la choline. (Un volume, Masson, Paris, 1934.) Cet ouvrage contient toute la bibliographie des travaux des auteurs sur les dérivés de la choline.

- WORMS et PINELLI. — Grave altération du champ visuel d'origine quinique traitée avec succès par l'acétylcholine. (*Bull. Soc. Ophtalm. de Paris*, 1930, p. 15.)
- ZWILLINGER A. et R. TROTOT. — Amaurose barbiturique. (*Gazette des Hôpitaux*, n° 8, 27 janvier 1937.)

Nitrites

- BOURNEVILLE. — Action physiologique du nitrite d'amyle, son emploi dans l'épilepsie. (*Soc. de Biologie*, juin 1875.)
- DUGAU. — Recherches critiques et expérimentales sur le nitrite d'amyle. (*Thèse*, Paris, 1879.)
- FRANCK François. — Effet vasodilatateur du nitrite d'amyle sur les vaisseaux de l'écorce cérébrale et du myocarde. (*C. R. Soc. Biologie*, t. LV, p. 1448.)
- GAUCHER, LEQUIME et VAN BOGAERTS. — Variations tensionnelles intra-artérielles chez l'homme au cours de l'inhalation du nitrite d'amyle. (*C. R. Soc. Biologie*, t. CXIV, 1933, p. 1056.)
- GENET L. — Aspect ophtalmoscopique du spasme rétinien ; action immédiate du nitrite d'amyle. (*Bull. Soc. Ophtalm.*, 1932, p. 3929.)
- HUCHARD. — Le tétranitrate d'érythrol et la médication hypotensive. (*Bulletin Académie de Médecine*, 5 mars 1901.)
- LIAN et BARRIEU. — Claudication intermittente. Traitement par la diathermie et le nitrite de soude. (*Concours médical*, 1925, p. 133.)
- LOEPER M., A. LEMAIRE et J. PATEL. — Action du nitrite d'amyle sur la pression rachidienne. (*C. R. Biologie*, t. CIII, 1930, p. 1186.)
- PLUMIER. — Action de la trinitrine et du nitrite d'amyle sur le cœur isolé. (*Journal de Physiol. et de Thérapeut. générale*, 1905, p. 485.)
- POPEA et G. EUSTATZIOU. — Contribution à l'étude de la pathogénie de l'accès d'épilepsie. (*Presse Médicale*, 21 mai 1927, p. 642.)

- POUCHET. — Emploi thérapeutique du nitrite d'amyle. *Revue générale de Clinique et de Thérapeutique*, 28 octobre 1899, p. 673.)
- TOURNADE, MALMEJAC et ROUGHISANI. — De l'action du nitrite d'amyle sur le système vasomoteur central et périphérique. (*C. R. Soc. Biologie*, t. CXV, 1934, p. 297.)
- VAGUEZ. — Action pharmacodynamique et thérapeutique des nitrites. (*Archives des maladies du cœur*, janvier 1908.)
- ZUNZ. — Eléments de pharmacodynamie spéciale, t. I (un volume, Masson, 1932).

Papavérine

- ADLER. — (*Arch. für exp. pathol. und pharm.*, 1921, t. XCI, p. 81.)
- BACONNET. — La Papavérine. (*Thèse*, Paris, 1927.)
- BOUCKAERT J. et F. JOURDAN. — Réactions pharmacologiques des vaisseaux cérébraux. (*C. R. Soc. Biologie*, 26 octobre 1925, p. 790.)
- BURGI E. — Les substances spasmogènes et leurs antagonistes. (*Bull. Soc. Thérapeutique*, t. XL, 1935, n° 8, p. 292.)
- CHEINISSE. — La papavérine comme médicament vasculaire. (*Presse Médicale*, 2 juin 1928, n° 44.)
- FRIGYER (L.). — Ueber die Klinische Verwendbarkeit des Papaverins. (*Deutsche med. Wochenschrift*, 27 avril 1923.)
- GUNTHER. — (*Zeitschrift f. Bio.*, 1915, t. 46, p. 280.)
- HORNIAER. — Sur une variété de rétinite centrale à forme angioneurotique. (*Arch. für ophtalmo.*, t. CXXIII, 1930, p. 286.)
- ISSEKUTZ, A. NYARY et E. BOTZ. — Ueber die Wirkung der syntetischen Papaverinderivate. (*Arch. f. experimental. Path. und Pharm.*, t. CLXIV, 1932, p. 173-187.)
- MACHT. — (*Journ. of Pharmacol. and exp. therapeut.*, 1915, t. VII, p. 339.)

- MERCIER F. et J. DELPHAUT. — Sur quelques propriétés pharmacodynamiques de la papavérine. (*Arch. de Médecine générale coloniale*, n° 7, octobre 1932, p. 416.)
- PAL. — Papaverin als Gefassmittel und anastheticum. (*Deutsche med. Wochenschrift*, 22 janvier 1914.)
- RENON L. et DESBOUIS. — Sur l'action cardiaque expérimentale de la papavérine. (*C. R. Soc. Biologie*, 28 mars 1914, p. 526.)
- ROESSLER Richard. — Sur les lésions expérimentales par vasoconstriction coronaire. (*Arch. f. exp. path. und pharmac.*, t. CLIII, 1930.)

Benzoate de Benzyle

- CHEINISSE. — Le benzoate de benzyle et ses applications thérapeutiques. (*Presse Médicale*, 9 octobre 1920.)
- DELORME. — Deux cas de migraine ophtalmique traités par le benzoate de benzyle. (*Arch d'Ophtalm.*, 1924, p. 33.)
- LAUBRY et MOUGEOT. — Sur le traitement de l'hypertension artérielle par le benzoate de benzyle. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 20 mai 1921, p. 757.)
- LEVENT. — Benzoate de benzyl. (*Gazette des Hôpitaux*, n° 36, 5 et 7 mai 1935.)
- MACHT. — On the use of benzyl benzoate in some circulatory conditions. (*New-York Med. Journ.*, 28 août 1920, p. 269.)
- PERION. — Le benzoate de benzyle et son emploi dans le traitement de l'hypertension artérielle. (*Thèse de Paris*, 1921.)

Ail

- GUILLON. — Sur les propriétés hypotensives de l'alium sativum. (*Thèse, Paris*, 1930-1931.)

LOEPER M., DEBRAY et CHAILLEY-BERT. — Recherches expérimentales sur l'hypotension par les produits aliacés. (*C. R. Soc. Biol.*, 26 juin 1921.)

LOEPER M., FORESTIER et HURRIER. — (*Communication à la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 13 mai 1921.)

LOEPER M. et DEBRAY. — L'action hypotensive de l'ail. (*Progress Médical*, 20 août 1921.)

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	9
CHAPITRE PREMIER. — Les dérivés de la choline.....	17
1. Propriétés physiologiques	17
2. Mode d'introduction. — Posologie.....	21
3. Applications thérapeutiques	25
Affections cérébrales	25
Affections rétinienes	37
Spasmes vasculaires de l'oreille.....	42
Spasme des membres.....	44
Angine de poitrine.....	47
Coliques de plomb et crise gastrique du tabès....	49
CHAPITRE II. — Les nitrites.....	51
1. Propriétés physiologiques	51
2. Mode d'introduction. — Posologie.....	57
3. Applications thérapeutiques	58
CHAPITRE III. — La papavérine et ses dérivés.....	63
CHAPITRE IV. — Le Benzoate de Benzyle.....	69
CHAPITRE V. — L'ail	73
CHAPITRE VI. — Thérapeutique du terrain.....	75
CONCLUSIONS	79
BIBLIOGRAPHIE	81



IMPRIMERIE SPECIALE
DE
MM. VIGOT Frères



